

CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI

Avaliação do Tratamento Supressivo com Levotiroxina  
na Doença Nodular de Tireóide: Resultados de um  
Estudo Clínico Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego  
e Controlado com Placebo.

Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre.  
Curso de Pós-Graduação em Medicina In-  
terna, Setor de Ciências da Saúde, Univer-  
sidade Federal do Paraná.

CURITIBA

1993

**CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO SUPRESSIVO COM  
LEVOTIROXINA NA DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE:  
RESULTADOS DE UM ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO,  
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

**Orientador:**

**Prof<sup>ª</sup>. Doris Rosenthal**

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Prof. Hans Graf**

Universidade Federal do Paraná

**Prof. Rui M. B. Maciel**

Escola Paulista de Medicina

Curitiba, 22 de junho de 1993

**" Não devemos parar de investigar  
E o fim de toda a nossa investigação  
Será chegar ao ponto de partida  
E conhecer o lugar pela primeira vez."**

T.S.Eliot

*"Vós sois os arcos dos quais vossos filhos são arremes-  
sados como flechas vivas.*

*O Arqueiro mira o alvo na senda do infinito e vos es-  
tica com toda a Sua força para que Suas flechas se  
projetem, rápidas e para longe.*

*Que vosso encurvamento na mão do Arqueiro seja  
vossa alegria:*

*Pois assim como Ele ama a flecha que voa, ama  
também o arco que permanece estável."*

*GIBRAN KHALIL GIBRAN*

Dedico este trabalho  
Aos meus queridos pais **Leonidas e Niva**

*"Ainda que eu falasse a língua dos homens  
E falasse a língua dos anjos,  
Sem amor eu nada seria."*

*Trecho da música Monte Castelo (Legião Urbana)*

**À Margaret e à minha filha Luiza,**  
Com todo o meu amor

## AGRADECIMENTOS

À toda **minha família**, pela solidariedade e pelo carinho constantes que têm sido essenciais na transformação dos meus sonhos em realidade.

Ao **Prof. Hans Graf**, por seu incentivo nas horas difíceis, sua colaboração nos momentos de dúvidas e pelo apoio permanente que foi imprescindível na realização deste trabalho, um orientador sempre presente com seu espírito positivo e sua inesgotável paciência a me animar e a me encorajar, demonstrando em todos os momentos o verdadeiro sentido de uma carreira universitária feita com amor; ao **amigo Hans Graf**, pela confiança, respeito e carinho de uma amizade construída ao longo destes últimos anos no trabalho diário dos ambulatórios, no convívio de nossas famílias e em acirrados jogos de futebol.

Ao **Dr. Maurizio Pedrazzani**, exemplo de dedicação profissional como chefe do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, a quem sou muito grato pela realização de todas as ecografias deste trabalho, por sua presteza, colaboração e acima de tudo pela oportunidade de uma agradável convivência na qual consolidou-se uma grande amizade.

Ao **Prof. Luis Martins Collaço**, por sua presteza e dedicação nas análises citopatológicas das punções de tireóide.

Ao **Serviço de Medicina Nuclear**, particularmente à **Dra. Flávia Kazumi Shibata** e à **Dra. Vivian Mara Cortes Camargo** pela realização dos radioimunoensaaios, e à **Sra. Maria Salete Debona** e à **Sra. Filomena Tartas** pela ajuda na coleta de sangue e na realização dos testes laboratoriais.

Ao **Prof. Roberto Pirajá Moritz de Araújo**, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela cooperação, bom senso e incentivo constantes.

**Aos Professores da Disciplina de Endocrinologia** do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, aos quais devo muito da minha formação profissional.

**Aos médicos residentes dos anos de 1991 a 1993 da Disciplina de Endocrinologia** do Departamento de Clínica Médica pelos gestos de estímulo, amizade e compreensão.

**Ao Dr. Mario Sugisawa e aos médicos residentes e funcionários do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas**, por terem colaborado para a realização das ecografias.

**Ao Prof. Luiz de Lacerda Filho e ao Prof. Henrique Lacerda Suplicy e às Dras. Gisá Musialowski do Amaral, Maria Heloisa Busi da Silva Canalli e Milena Braga** pelo interesse e boa vontade em ceder artigos para minha revisão.

**Ao Prof. Paulo Justiniano Ribeiro Junior e ao Prof. Paulo Afonso Bracarense Costa**, pela colaboração nas análises estatísticas dos dados.

**À Izabel Cristina Guareschi Müller e Daniel Müller Junior** pelo desenvolvimento dos *softwares* e pelo valioso auxílio na editoração final da tese.

**Ao Dr. Ricardo César Rocha Moreira e ao meu irmão José Humberto Boguszewski**, pela inestimável contribuição nos momentos finais deste trabalho.

**Aos Laboratórios Aché e Sanofi Winthrop** pelo fornecimento de toda medicação utilizada no estudo (levotiroxina e placebo).

**A todos os pacientes que participaram deste estudo**, a quem sou eternamente grato pela nobreza de seus gestos.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xi</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>xii</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1 PREVALÊNCIA DO BÓCIO NODULAR E DO CÂNCER DA TIREÓIDE .....</b>	<b>3</b>
<b>2 BÓCIO NODULAR: MECANISMOS DE FORMAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO BÓCIO NODULAR .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 A HISTÓRIA CLÍNICA E O EXAME FÍSICO .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 AS DOSAGENS HORMONAIS E OS TESTES LABORATORIAIS .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 OS EXAMES DE IMAGEM COM RADIONUCLÍDEOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 A ULTRA-SONOGRAFIA DA TIREÓIDE .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5 OUTROS PROCEDIMENTOS RADIOLÓGICOS .....</b>	<b>24</b>
<b>3.6 A PUNÇÃO DE TIREÓIDE COM AGULHA FINA E O EXAME CITOLÓGICO ....</b>	<b>25</b>

4 TIROXINA: AÇÃO TERAPÊUTICA NOS BÓCIOS NODULARES .....	29
5 ESTRATÉGIA PARA INVESTIGAÇÃO DOS BÓCIOS NODULARES .....	34
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>40</b>
1 CASUÍSTICA .....	41
2 MODELO DO ESTUDO .....	42
3 MÉTODOS .....	45
3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	45
3.2 DOSAGENS HORMONAIS E TESTES LABORATORIAIS .....	45
3.3 CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E TESTE DE SUPRESSÃO .....	46
3.4 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE .....	47
3.5 PUNÇÃO DE TIREÓIDE E EXAME CITOLÓGICO .....	47
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	48
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>83</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>110</b>



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	-	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO GRUPO PLACEBO, DO GRUPO LEVOTIROXINA E DA AMOSTRA TOTAL ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO.....	51
TABELA 2	-	FREQÜÊNCIA DOS CASOS DE NÓDULOS TIREOIDEANOS EM DIFERENTES INTERVALOS DE TEMPO DE DURAÇÃO EM AMBOS OS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	52
TABELA 3	-	DADOS CLÍNICOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES ACOMPANHADOS SEQUENCIALMENTE NOS PACIENTES DO GRUPO PLACEBO E DO GRUPO LEVOTIROXINA .....	53
TABELA 4	-	MÉDIAS DOS VOLUMES DOS NÓDULOS TIREOIDEANOS OBTIDAS PELA AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOGRÁFICA NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	56
TABELA 5	-	ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO VOLUME DOS NÓDULOS DE TIREÓIDE PELAS ECOGRAFIAS SEQUENCIAIS NOS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	57
TABELA 6	-	ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO VOLUME DOS NÓDULOS DE TIREÓIDE PELAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS SEQUENCIAIS NOS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	58
TABELA 7	-	MUDANÇA PERCENTUAL NOS NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM E AUMENTARAM E VOLUME APÓS 6 MESES E 12 MESES DE ACOMPANHAMENTO NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	60
TABELA 8	-	MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE VARIAÇÃO DO VOLUME NODULAR NO SUBGRUPO DOS NÓDULOS QUE AUMENTARAM E NO SUBGRUPO DOS NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM DE TAMANHO APÓS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	61
TABELA 9	-	ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS SÉRICOS DE TIREOGLOBULINA APÓS 3 MESES DE TRATAMENTO E CORRELAÇÃO COM OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	62
TABELA 10	-	ANÁLISE SEQUENCIAL DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE TIREOGLOBULINA E CORRELAÇÃO COM OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	63
TABELA 11	-	CORRELAÇÃO ENTRE A DURAÇÃO DO NÓDULO E OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	64

TABELA 12 - CORRELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CINTILOGRÁFICAS DOS NÓDULOS E OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	65
TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE A IMPRESSÃO CLÍNICA FINAL DOS PACIENTES E OS RESULTADOS FINAIS OBTIDOS PELA AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOGRÁFICA NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO .....	66
TABELA 14 - RESPOSTA AO TRATAMENTO SUPRESSIVO COM HORMÔNIO TIREOIDEANO EM PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE (ADAPTADO DE ASHCRAFT E VAN HERLE, 1981b; GHARIB E GOELLNER, 1988; ROSS, 1992)...	69

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS RESULTADOS DO TSH BASAL E DE SUA VARIAÇÃO NA PROVA DO TRH [VALOR MÁXIMO (PICO) - VALOR BASAL]. a) NO GRUPO PLACEBO; b) NO GRUPO LEVOTIROXINA .....	55
FIGURA 2 - DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA COM RELAÇÃO AO VOLUME NODULAR OBTIDOS NA: a) CONSULTA INICIAL; b) CONSULTA REALIZADA APÓS 6 MESES DE TRATAMENTO; c) CONSULTA REALIZADA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO.....	59

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS BÓCIOS NODULARES (ADAPTADO DE GREENSPAN, 1991; MACIEL, 1992; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988).....	6
QUADRO 2 - FLUXOGRAMA DEMONSTRANDO A SEQUÊNCIA DOS EXAMES REALIZADOS EM CADA UMA DAS CONSULTAS TRIMESTRAIS .....	44

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tratamento supressivo com levotiroxina em reduzir o tamanho de nódulos tireoideanos clinicamente solitários. Os critérios para inclusão dos pacientes no estudo foram: nódulo frio ou morno à cintilografia, neste último caso suprimível com o uso de hormônio tireoideano; nódulos sólidos ou predominantemente sólidos à ecografia; e resultado citológico da PAAF de lesão negativa para malignidade. Critérios de exclusão foram: mais do que um nódulo palpável, nódulos quentes ou mornos não suprimíveis pelo uso do hormônio tireoideano; císticos ou predominantemente císticos à ecografia, achados sugestivos ou positivos para malignidade na PAAF; gestação e qualquer contra-indicação para terapia supressiva de tireóide. Um total de 48 pacientes foram randomizados para receber levotiroxina ( $n = 25$ ) ou placebo ( $n = 23$ ) por um período de 1 ano. A dose de levotiroxina (LT) foi de 200  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para pacientes com menos de 70 kg e 250  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para aqueles pesando mais do que 70 kg. Foi realizada ecografia de alta resolução antes e após 6 e 12 meses de tratamento, para avaliar as mudanças no tamanho dos nódulos. Dosagens de TSH-sensível (TSH-S) e prova do TRH foram realizadas para confirmar a supressão do eixo hipofisário-tireoideano, correlacionando-se os níveis basais de TSH-S com suas respostas na prova do TRH. A tireoglobulina (TG) foi dosada com intuito de verificar sua possível utilidade como um "marcador bioquímico" da eficácia do tratamento supressivo. Após 1 ano, ocorreu diminuição do volume nodular em 44% dos pacientes do grupo levotiroxina (GT) contra 35% do grupo placebo (GP). A diferença entre os dois grupos não foi significativa. Aos 6 meses, ocorreu uma significativa diminuição do volume nodular médio no GT ( $p < 0,05$ ; teste  $t$  de Student), mas aos 12 meses a diminuição no volume nodular não foi significativa. No GP, ocorreu um aumento significativo no volume nodular médio após 6 e 12 meses de acompanhamento ( $p < 0,05$ ; teste  $t$  de Student). Foram usados parâmetros clínicos e laboratoriais para identificar um possível subgrupo de nódulos mais responsivos a LT. O único parâmetro que demonstrou relação de dependência com a resposta a medicação foi a característica cintilográfica: os nódulos frios responderam melhor do que os nódulos mornos. No presente estudo, o efeito da terapia supressiva com LT para nódulos solitários de tireóide não foi diferente de placebo após 1 ano de tratamento. Entretanto, é possível que exista um subgrupo de nódulos que respondam a LT. Embora se tenha atingido uma supressão adequada em todos os pacientes do GT, nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis basais de TSH-S e suas variações na prova do TRH. De modo similar, os níveis de TG não se correlacionaram com as mudanças no volume dos nódulos em nenhum dos dois grupos do estudo.

## SUMMARY

The purpose of the present study was to evaluate the effect of thyroid suppression therapy on clinically solitary thyroid nodules. Criteria for inclusion were the following features of the nodule: "cold" or "warm" on thyroid scintigraphic scanning (in the latter case, suppressible with thyroid hormone); solid or predominantly solid on ultrasonography; and negative for malignancy by fine-needle aspiration biopsy. Exclusion criteria were: more than one palpable nodule; "hot" or "non-suppressible-warm" nodule on scintigraphic scanning; cytologic findings suggestive of a neoplasm by fine-needle aspiration biopsy; cystic or predominantly cystic nodule on ultrasonography, and pregnancy or any other contraindication for thyroid suppression therapy. A total of 48 patients were randomly assigned to receive either levothyroxine ( $n = 25$ ) or placebo ( $n = 23$ ), for a one-year period. The dose of levothyroxine (LT) given was 200  $\mu\text{g/day}$  for patients weighing less and 250  $\mu\text{g/day}$  for those weighing more than 70 kg. High-frequency ultrasonography was performed before, at six months, and after one year of treatment, to evaluate changes in nodule size. TSH-sensitive (TSH-S) levels and TRH test were performed to confirm the suppression of thyrotropin. The TSH-S basal level and its variation with TRH test were correlated. Thyroglobulin (TG) was measured to evaluate its possible usefulness as a "biochemical marker" of thyroid suppression. After one year, nodule volume was reduced in 44% of LT-treated patients, and in 35% of patients given placebo. The difference between the two groups was not significant. At six months, there was a significant reduction in mean nodule volume in the LT-treated group ( $p < 0,05$ ; Student's  $t$  test). At one year, however, this volume reduction was no longer found to be significant. In the placebo group, there was a significant increase in the mean nodule volume at both six months and one year ( $p < 0,05$ ; Student's  $t$  test). Clinical and laboratory parameters were used to identify a possible subgroup of nodules more responsive to LT. The only parameter found to be relevant was the scintigraphic features of the nodule: "cold" nodules responded better than "warm" nodules. The present study shows that the effect of LT-suppressive therapy on solitary thyroid nodules is not different from placebo, after one year of treatment. It is possible, however, that there exists a subgroup of nodules that respond to LT. Despite the fact that adequate thyroid suppression was achieved in all patients, no correlation was found between basal levels of TSH-S and their variations on the TRH test. Similarly, TG levels did not correlate with nodule volume changes, in either group.

## **INTRODUÇÃO**

## INTRODUÇÃO

Os termos bócio nodular e doença nodular da tireóide referem-se à presença de um ou de múltiplos nódulos no interior da glândula tireóide. O aparecimento de um nódulo tireoideano é freqüentemente precedido por aumento difuso do parênquima glandular (BERGHOUT et al., 1990); em virtude disto, STUDER e RAMELLI (1982) têm usualmente empregado o termo bócio simples, que eles assim definiram: "aumento difuso ou nodular da tireóide que se desenvolve lentamente, resultante de replicação excessiva das células epiteliais com subsequente geração de folículos novos de estrutura e função amplamente diferentes".

O bócio nodular é provavelmente o problema endócrino mais comum em todo o mundo e sua presença costuma causar preocupação tanto para o médico como para o paciente, em decorrência de sua evolução nem sempre previsível. Os nódulos tireoideanos podem ser sede de diferentes doenças, compreendendo desde aquelas sem qualquer potencial maligno até algumas formas de câncer que podem levar a morte em questão de meses; portanto, cabe ao médico descobrir os poucos tumores malignos que estão ocultos entre os milhares de nódulos benignos. Esta tarefa, que já foi comparada a "procura de uma agulha num palheiro" (MAZZAFERRI, 1992), vem suscitando controvérsias sobre qual seria a melhor forma de abordagem diagnóstica e terapêutica na doença nodular de tireóide, com inúmeras revisões sobre o assunto tentando encontrar uma resposta definitiva para os impasses ainda hoje existentes (FRANKLYN, SHEPPARD, 1988; GHARIB, GOELLNER, 1988; GREENSPAN, 1991; HARVEY, 1990; KLONOFF, GREENSPAN, 1982; MAZZAFERRI, 1992; MAZZAFERRI, 1993; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988;

RIDGWAY, 1991; RIDGWAY, 1992; ROJESKI, GHARIB, 1985; SHEPPARD, FRANKLYN, 1992).

## **1 PREVALÊNCIA DO BÓCIO NODULAR E DO CÂNCER DA TIREÓIDE**

A prevalência do bócio nodular pode variar de acordo com alguns fatores, tais como sexo, idade, fumo (CHRISTENSEN et al., 1984a), ingestão de iodo (BÜRGI, SUPERSAXO, SELZ, 1990) e exposição prévia à radiação (DEGROOT, 1989; FAVUS et al., 1976; MAXON et al., 1977). Outrossim, ela depende da maneira como o nódulo é detectado, variando desde índices altos de 50% em estudos de necropsia e ultra-sonografia para taxas menores de 4 a 7% em estudos clínicos.

Em uma avaliação de 505 pessoas que procuraram atendimento médico num hospital de Kansas (EUA) por diversas queixas não relacionadas à tireóide, foi encontrado bócio nodular em 7,2% delas ao exame físico (STOFFER et al., 1960). No estudo de Framingham (EUA), 4,2% de uma população selecionada de 5127 pessoas adultas tinham nódulos de tireóide (6,4% eram mulheres e 1,5% eram homens), sendo que 67 novos nódulos foram detectados clinicamente nesta população num período de seguimento de 15 anos - uma incidência de 0,1% ao ano (VANDER, GASTON, DAWBER, 1968). Na comunidade de Whickham no Reino Unido, nódulos tireoideanos foram detectados à palpação em 0,8% dos homens e em 5,3% das mulheres, com um notável aumento da porcentagem em mulheres acima de 55 anos (TUNBRIDGE et al., 1977). Em uma avaliação de 477 mulheres escandinavas de 48 e 53 anos, a prevalência de nódulo tireoideano único palpável foi de 6,5%, mas um padrão de comprometimento multinodular da glândula foi observado à cintilografia em um terço destes casos (CHRISTENSEN et al., 1984b). De acordo com uma comunicação pessoal de METTLER, citada por SHEPPARD e FRANKLYN (1992), foram palpados nódulos em 2,9% de um grupo de 484 adultos que vivem numa região ao redor de Chernobyl, na antiga União Soviética.

Os estudos clínicos têm demonstrado que a doença nodular da tireóide é menos freqüente em crianças. Assim, entre 5179 crianças e adolescentes de 11 a 18 anos de idade das comunidades de Utah, Nevada e Arizona, foram encontrados nódulos em apenas 1,8% de todo o grupo (RALLISON et al., 1975). De modo similar, em uma outra população de 7785 crianças na faixa etária de 9 a 16 anos e residentes em cinco diferentes cidades dos Estados Unidos, somente 0,75% tinham lesões nodulares, embora a prevalência total de bócio tenha sido de 6,8% (TROWBRIDGE et al., 1975). RALLISON et al. (1991) relataram uma grande diferença entre as taxas de prevalência de nódulos tireoideanos detectados em adolescentes e adultos jovens (0,23% e 2,33% respectivamente). Analisando-se estes dados em conjunto, observa-se que a freqüência do bócio nodular cresce linearmente com a idade (MAZZAFERRI, 1993).

Em contraste com as observações clínicas, os nódulos de tireóide são muito mais prevalentes quando avaliados por outros métodos. Num estudo clássico de necropsia, cerca de metade das tireóides consideradas normais clinicamente apresentavam um ou mais nódulos quando examinadas *post-mortem*, sendo que as glândulas multinodulares eram três vezes mais comuns do que as uninodulares; a freqüência do padrão nodular foi diretamente proporcional a idade em ambos os sexos, e em todas as faixas etárias ocorreu uma preponderância no sexo feminino (MORTENSEN, WOOLNER, BENNETT, 1955). BISI et al. (1989) encontraram alterações morfológicas em 57,7% das tireóides obtidas a partir de 300 autópsias. Outro estudo demonstrou um notável contraste entre a pequena prevalência de nódulos tireoideanos à necropsia de adultos jovens não expostos previamente à radiação, quando comparados com uma enorme gama de alterações observadas nas tireóides retiradas cirurgicamente de indivíduos da mesma faixa etária, mas que haviam recebido radiação prévia (HANSON et al., 1983). Em uma série cirúrgica, foram detectadas lesões macroscópicas em 54% das tireóides de 124 pacientes submetidos a paratireoidectomia, um índice similar ao encontrado em glândulas necropsiadas (LEVER et al., 1983). Exames per-operatórios também têm revelado uma elevada prevalência de lesões nodulares múltiplas em bócios considerados uninodulares à palpação (LEITE, 1989).



Paralelamente aos achados cirúrgicos e de exames *post-mortem* da tireóide, bócio nodular parece ser muito mais freqüente quando a glândula é examinada por ultra-sonografia. Em uma análise de pacientes com diagnóstico clínico de hiperparatireoidismo, dos quais somente 8% apresentavam nódulos tireoideanos à palpação, 41,1% tinham lesões únicas ou múltiplas da tireóide ao exame ecográfico (HORLOCKER et al., 1986). Em uma amostra randômica da população adulta de uma cidade finlandesa aonde bócio não é considerado endêmico, foi encontrada uma prevalência de 27,3% de anormalidades ecográficas da tireóide, novamente com predominância no sexo feminino e em pessoas de mais idade, sendo que no grupo etário entre 40 e 50 anos a porcentagem de anormalidades subiu para 41%; dos nódulos observados neste estudo, 70% deles eram menores do que 1 cm de diâmetro (BRANDER et al., 1991).

Embora a doença nodular da tireóide seja muito predominante na população geral, o câncer da tireóide representa apenas 1% de todos os tumores malignos diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano; neste país, cerca de 10.000 novos casos surgem anualmente e aproximadamente 1.000 óbitos por ano decorrem deste tipo de câncer (KAPLAN, 1990). No Reino Unido, o câncer da tireóide é responsável por menos de 0,5% de todos os novos tumores malignos registrados anualmente e por menos de 0,5% de todos os óbitos por câncer (SHEPPARD, FRANKLYN, 1992). Em Malmö na Suécia, foi relatada uma incidência anual de 2,4 casos de câncer de tireóide por 100.000 habitantes, com uma taxa de mortalidade de 17% observada durante um período de seguimento de 18 anos (CHRISTENSEN, LJUNGBERG, TIBBLIN, 1984).

Uma fonte adicional de preocupação tem sido o diagnóstico anátomo- patológico dos carcinomas ocultos da tireóide, definidos como tumores de 1,5 cm de diâmetro ou menos e que não são detectados clinicamente. Felizmente, a elevada freqüência destas lesões ocultas encontradas à necropsia ou em peças cirúrgicas não se acompanha de uma elevação nas taxas de mortalidade por carcinoma de tireóide, e são quase sempre observadas em pessoas cuja morte não foi relacionada a elas. Devido a estes fatores, tem havido um consenso de que estes pequenos e incidentais tumores não devem ser tratados da mesma maneira que tumores de

maior tamanho detectados à avaliação clínica, embora eles possam ocasionalmente comportarem-se de maneira mais agressiva (CHRISTENSEN, LJUNGBERG, TIBBLIN, 1984; DEGROOT, SRIDAMA, 1991; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988; SHEPPARD, FRANKLYN, 1992).

A maior parte das neoplasias da tireóide apresentam-se clinicamente como lesões nodulares, da mesma forma que virtualmente todas as doenças benignas que atingem a glândula (quadro 1). Assim sendo, o objetivo fundamental é descobrir através da avaliação diagnóstica se determinado nódulo é sede de uma doença benigna ou maligna da tireóide. Isto trará além de óbvias implicações prognósticas, diferenças em termos de condutas terapêuticas.

**QUADRO 1 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS BÓCIOS NODULARES (ADAPTADO DE GREENSPAN, 1991; MACIEL, 1992; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988)**

---

**Fatores ambientais**

- Deficiência de iodo (bócio endêmico)
- Drogas: amiodarona, lítio, propiltiouracil, metimazol, iodo inorgânico
- Radiação
- Outros possíveis agentes bociogênicos: fluoretos, cálcio, alimentos (mandioca, soja, etc.)

**Imunológicos**

- Tireoidite de Hashimoto
- Doença de Graves
- Anticorpos estimuladores do crescimento tireoideano (?)

**Genéticos**

- Defeitos na síntese de hormônios tireoideanos (bócio familiar)
- Defeito do receptor hipofisário para hormônios tireoideanos

**Infecções**

- Virais: Tireoidite subaguda
- Bacterianas: Tireoidite aguda

**Bócio colóide (adenomatoso)**

**Neoplásicos**

- Benignos: Adenoma folicular
- Outros
- Malignos: Carcinoma folicular
- Carcinoma papilífero
- Carcinoma medular
- Carcinoma anaplásico
- Outros

**Doenças não-tireoideanas e anormalidades do desenvolvimento**

- Hemiagenesia de tireóide
  - Higroma cístico
  - Cisto de ducto tireoglosso
  - Cisto ou adenoma de paratireóide
  - Outras
-

## 2 BÓCIO NODULAR: MECANISMOS DE FORMAÇÃO

A explicação para formação dos bócios nodulares tem sido tradicionalmente vinculada a fatores que interferem com a produção hormonal da glândula tireóide, resultando num estímulo aumentado do TSH sobre as células foliculares, com conseqüente crescimento e multiplicação do epitélio folicular e ativação de processos intracelulares que regulam a síntese hormonal (GREENSPAN, 1991; LARSEN, INGBAR, 1992). Muito embora esta seqüência de eventos possa levar ao aparecimento de bócio em algumas situações clínicas, como nas áreas com deficiência endêmica de iodo, nos defeitos geneticamente determinados da síntese de hormônios tireoideanos e na ingestão e/ou inalação de agentes bociogênicos (CHRISTENSEN et al., 1984a; GAITAN, 1988), em muitos pacientes nenhum agente bociogênico pode ser identificado e admite-se que outros fatores participem da patogênese destes bócios.

A teoria pioneira sobre a formação dos bócios remonta ao ano de 1924 com trabalhos publicados por MARINE. TAYLOR (1956; 1960) propôs cinco estágios na evolução do bócio multinodular, baseado em estudos histológicos e auto-radiográficos, no qual uma hiperplasia difusa inicial induzida pelo TSH evolutivamente daria lugar a focos de hiperatividade celular, com ou sem alterações nodulares da glândula; ele também formulou a hipótese de que nem todas as células de um determinado órgão-alvo - inclusive as células foliculares da tireóide - demonstram a mesma sensibilidade ao seu hormônio estimulante. Nos seus trabalhos sobre autonomia funcional dos bócios nodulares, MILLER e BLOCK (1970) sugerem que os nódulos que adquirem autonomia funcional durante sua evolução, originam-se de micronódulos presentes no interior da glândula desde sua formação e que estes micronódulos já demonstram metabolismo de iodo independente do controle do TSH.

Mais recentemente, o conceito da heterogeneidade natural das células tireoideanas tem procurado explicar as notáveis variações de função e estrutura encontradas entre folículos de um mesmo bócio nodular (STUDER, PETER, GERBER, 1989). Estas variações são demonstradas quanto a capacidade de iodação, resposta endocitótica da célula ao TSH,

propensão para replicação em resposta a estímulos de crescimento e atividade da peroxidase intracelular (MOURA, ROSENTHAL, CARVALHO-GUIMARÃES, 1989) e fazem crer que os folículos são compostos por células com propriedades metabólicas diferentes para cada uma destas funções (PETER et al., 1982). A observação feita por FEDER e GARTLER, citados por STUDER (1982), de que as células foliculares são policlonais na sua origem, ao invés de derivarem de um único clone, fortaleceu este conceito e tem sido confirmada por outros autores (NAMBA, MATSUO, FAGIN, 1990; THOMAS, WILLIAMS, 1988; ); em contraste, o estudo de NAMBA, MATSUO e FAGIN (1990) mostrou que muitos tumores encontrados em nódulos solitários de tireóide e em glândulas multinodulares têm origem monoclonal, indicando que algumas neoplasias podem surgir por mutação de uma única célula somática precursora. Paralelamente a estes achados, PETER, STUDER e GROSCURTH (1988) demonstraram que alguns tirócitos de tireóides fetais humanas apresentam maior potencial de proliferação do que outros, sendo que algumas destas células podem mesmo replicar-se sem a participação do TSH; assim sendo, a formação de nódulos poderia se dar a partir de uma certa fração destas células altamente propensas a proliferar que persistiriam na tireóide do indivíduo adulto.

Em regiões distintas de um bócio nodular ou mesmo entre folículos adjacentes de um tecido nodular, há um continuum de células foliculares tireoideanas com amplas diferenças no metabolismo de iodo, variando desde folículos frios num extremo até os folículos quentes no outro, passando por aqueles que demonstram atividade metabólica intermediária entre esses extremos. Esta heterogeneidade topográfica pode igualmente ser evidenciada através das enormes variações nos níveis de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) basal e estimulado pelo TSH em diferentes áreas de um mesmo bócio (RENTSCH et al., 1981). Assim sendo, folículos quentes originam-se desde células-mães com grande atividade metabólica, folículos frios desde células-mães com pequena ou nenhuma atividade metabólica e folículos mistos desde famílias com ambos os tipos celulares (PETER et al., 1982; STUDER, RAMELLI, 1982), sendo que a multiplicação destas células irá determinar na evolução o aparecimento dos nódulos quentes, frios ou mistos. Durante o processo de divisão,

as células foliculares podem sofrer modificações em seus fenótipos que serão passadas para suas progênes (PETER et al., 1985). O conhecimento desta heterogeneidade topográfica relacionada ao crescimento e função dos folículos tem implicações importantes no manejo cirúrgico das lesões nodulares da tireóide (TEUSCHER et al., 1988).

Acreditava-se há alguns anos que a maior parte dos nódulos tireoideanos fossem adenomas verdadeiros, oligoclonais na sua origem, homogêneos e bem delimitados, mas na verdade este modelo de crescimento é raramente encontrado em bócios multinodulares (STUDER, 1982). A perda de integração entre as etapas metabólicas no interior das células foliculares ocasiona um desequilíbrio entre produção de colóide e endocitose, e em consequência podem surgir diferentes modelos de crescimento folicular, desde folículos com grande estoque de colóide até aqueles com um padrão de crescimento microfolicular; estes padrões distintos podem coexistir em um mesmo bócio (MILON, STUDER, 1980) e não há relação entre a propensão para divisão celular exibida por determinado folículo e sua capacidade funcional (PETER et al., 1985). A contínua replicação de células tireoideanas se faz contra um molde de tecido conectivo não extensível, que impede uma expansão onidirecional do parênquima, resultando no modelo nodular de crescimento. Paralelamente, não ocorre suprimento sanguíneo adequado para os novos tirócitos gerados, levando a substituição do tecido intersticial por epitélio folicular ou necrose hemorrágica dos folículos; estas áreas necróticas podem evolutivamente ser substituídas por tecido fibroso e calcificações (STUDER, 1982; RAMELLI, STUDER, BRUGGISSER, 1982).

THOMAS e WILLIAMS (1988), apoiados nas evidências de que o componente epitelial dos nódulos tem origem policlonal e na existência de um componente estromal proeminente associado com estas lesões, sugeriram que os nódulos se desenvolvem a partir de defeitos primários nos mecanismos de controle do crescimento estromal, e que a heterogeneidade de funções e a taxa de multiplicação das células foliculares podem sofrer variações temporais, isto é, as células podem ser ativas num momento e inativas em outro. Entretanto, a observação de que o aumento patológico da tireóide não é devido a acúmulo de

colágeno e sim a formação de folículos novos, contrapõe esta hipótese (RAMELLI et al., 1987).

As várias teorias sobre a patogênese da doença nodular da tireóide procuram explicar o processo básico da bociogênese que é a geração de folículos novos. Entretanto, este processo não é exclusivo dos bócios nodulares, ocorrendo de modo similar nos bócios difusos tóxicos, nos bócios difusos puberais em áreas com deficiência de iodo e também nos bócios produzidos experimentalmente em animais. Portanto, o que os diferencia é o estímulo trófico que age sobre os folículos e a maneira pela qual ele atua. Somente um estímulo bociogênico não muito potente e que atue durante um longo período de tempo poderá produzir as características heterogêneas dos bócios nodulares (STUDER, RAMELLI, 1982).

Embora o TSH seja o principal estimulador *in vivo* da proliferação celular da tireóide, não havia até o final da década de 70 nenhuma evidência experimental de que tal efeito era exercido de modo direto sobre as células foliculares (REUSE et al., 1987); além disso, seu efeito mitogênico *in vitro* sobre tirócitos de bócios atóxicos humanos foi questionado (WADELEUX, WINAND, 1981); posteriormente, estudos acabaram por confirmar o potencial do TSH para o crescimento de células tireoideanas humanas normais e adenomatosas *in vitro* (GORETZKI et al., 1987; INGBAR, TRAMONTANO, AMBESI-IMPIOMBATO, 1987; ROGER et al., 1988). Estas e outras opiniões discrepantes sobre a ação do TSH *in vitro*, advêm do emprego de linhagens celulares de espécies animais diversas que possuem diferentes mecanismos de regulação da célula tireoideana, conseqüentemente dificultando a extrapolação dos resultados para o efeito *in vivo* do TSH na espécie humana (REUSE et al., 1987). Independente destas ponderações, há inúmeras evidências demonstrando que o TSH não é o fator principal na patogênese de grande parte dos nódulos tireoideanos e provavelmente outros fatores extrínsecos estejam envolvidos em um grande número de casos (STUDER, GERBER, 1991; TOFT, IRVINE, HUNTER, 1976).

Tem havido uma grande controvérsia sobre o papel bociogênico das "imunoglobulinas estimuladoras do crescimento tireoideano (*Thyroid Growth-promoting Immunoglobulins: TGIs*)", que atuariam sobre o crescimento folicular mas não estimulariam outras funções

AMPC-dependentes. BROWN et al. (1987) postularam que bócio multinodulares atóxicos podem resultar de TGIs circulantes. DREXHAGE et al. (1980) e VAN DER GAAG et al. (1985) defendem que muitos casos de bócio atóxico esporádico representam uma variante do grupo das doenças auto-imunes da tireóide, distinta da tireoidite linfocítica; uma observação ainda mais surpreendente foi a sugestão da presença destas imunoglobulinas em pacientes com bócio endêmicos por deficiência de iodo (MEDEIROS-NETO et al., 1986). BOYAGES et al. (1989) propuseram que as TGIs também teriam um papel patogênico nos bócios causados por ingestão excessiva de iodo. Adicionalmente, WILDERS-TRUSCHNIG et al. (1990) demonstraram que IgG purificadas através de cromatografia podem estimular o crescimento *in vitro* de uma linhagem de células tireoideanas de ratos conhecida como FRTL5, e eles sugeriram que um mecanismo auto-imune semelhante ocorra em bócio endêmicos e esporádicos.

Por outro lado, BOLK et al. (1979), VALENTE et al. (1983) e MAMMOLI et al. (1991) não encontraram TGIs nos seus pacientes com lesões multinodulares da tireóide, enquanto GÄRTNER et al. (1987) questionaram se a atividade estimuladora do crescimento das preparações de imunoglobulinas não poderia ser devido a contaminação com um outro fator - o fator de crescimento epidermal - que notoriamente promove proliferação de folículos tireoideanos isolados. DUMONT, ROGER e LUDGATE (1987) têm criticado tanto as técnicas utilizadas para determinar a replicação de células foliculares *in vitro*, tais como incorporação de timidina e aumento da síntese de DNA, como as técnicas usadas para mensurar baixos níveis de TGIs. Em adição, estudos imunogenéticos não têm conseguido até este momento implicar qualquer antígeno do sistema HLA ou alotipos na patogênese do bócio atóxico esporádico (BERGHOUT et al., 1991). Em virtude destas opiniões conflitantes, o papel de anticorpos como um estímulo para a formação de bócio nodulares continuará incerto até que novos estudos possam ser realizados sem as dificuldades das técnicas atuais (ZAKARIJA, 1990).

Fatores de crescimento locais podem ter implicações na patogênese dos bócio nodulares, através de ações parácrinas ou autócrinas. Os fatores conhecidos como *insulin-*

*like growth factors* (IGF-I e IGF-II) estimulam o crescimento na linhagem de células FRTL5 por um mecanismo independente do AMPc e interagem de maneira sinérgica com o TSH, provavelmente em algum sítio de ação pós-AMPc (INGBAR, TRAMONTANO, AMBESI-IMPIOMBATO, 1987; MACIEL et al., 1988). Talvez este sinergismo de ações entre TSH e IGFs seja mediado em parte pelo aumento intracelular dos níveis de 1,2-diacilglicerol (DAG), o ativador da proteína quinase C (BRENNER-GATI, BERG, GERSHENGORN, 1988), embora BRENNER-GATI et al., citados por SMITH e GHARIB (1991), tenham sugerido mais tarde que o efeito mitogênico do TSH seja independente dos efeitos do DAG na atividade desta proteína. Similarmente ao que foi demonstrado nas células FRTL5, tecido tireoideano humano normal e nodular contém IGF-I, proteína de ligação de IGF-I e receptores específicos para IGF-I, fortalecendo a idéia de que estes fatores possam ter um papel relevante no processo bociogênico (MACIEL, LOPES, ALBERTI, 1991; MINUTO et al., 1989; VANELLI et al., 1990).

Receptores para o fator de crescimento epidermal (EGF) estão presentes em tecido tireoideano normal e neoplásico, sugerindo que este possa ser outro promotor do crescimento das células foliculares (DUH et al., 1985; SALLER et al., 1991; WESTERMARK et al., 1987); EGF pode também estimular uma interação parácrina entre tirócitos e fibroblastos, com a participação de IGF-I (GÄRTNER et al., 1987). De modo oposto, o fator TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*) tem uma ação inibitória sobre o crescimento dos tirócitos (GRUBECK-LOEBENSTEIN et al., 1989), da mesma maneira que em modelos experimentais a administração de tiroxina pode inibir a proliferação celular de tecido tireoideano humano, por uma ação tecidual direta não relacionada com a supressão de TSH (SMEDS et al., 1988). Ainda muitos outros fatores tais como TGF- $\alpha$ , fator de crescimento de fibroblastos, interferon- $\delta$  (SMITH, GHARIB, 1991), interleucina-1 (KAWABE et al., 1989), fator de necrose tumoral (PANG et al., 1991) e o próprio iodo (PETER et al., 1985; SAJI et al., 1988), têm sido de alguma forma implicados com a regulação do crescimento das células foliculares da tireóide. A complexa relação entre fatores estimuladores, inibidores e



TSH ainda precisa ser desvendada para que possamos compreender melhor os mecanismos de formação dos bócio nodulares (EGGO, BACHRACH, BURROW, 1987).

Em conjunto com esta enorme gama de fatores vinculados à patogênese dos bócio nodulares, tem havido um rápido progresso no campo da biologia molecular, adicionando-se novos conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na formação dos nódulos. Estes avanços têm procurado elucidar:

- a) a expressão dos chamados "oncogenes e antioncogenes" em tecido tireoideano normal, as doenças tireoideanas benignas e no câncer da tireóide;
- b) as mutações específicas que ocorrem durante o processo de formação de um tumor a partir de uma célula folicular normal;
- c) os defeitos genéticos responsáveis pelo aparecimento de vários tipos de tumores tireoideanos;
- d) a ação dos vários fatores de crescimento que controlam a proliferação celular.

Assim sendo, anseia-se que num futuro próximo sejam estabelecidos os pontos de interação entre oncogenes e fatores de crescimento, determinando-se a exata participação deles nas etapas de transformação celular, já que isto certamente acarretará uma sensível melhora no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes com nódulos tireoideanos (BAXTER, 1991; FAGIN, 1992; FRAUMAN, MOSES, 1990).

### **3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO BÓCIO NODULAR**

#### **3.1 A HISTÓRIA CLÍNICA E O EXAME FÍSICO**

Nenhum dado obtido desde a anamnese e exame físico de um paciente com doença nodular de tireóide pode ser considerado patognomônico para diferenciar um câncer de uma lesão benigna da tireóide. Não obstante a pequena especificidade e sensibilidade da avaliação clínica, ela é de importância fundamental para aumentar o índice de suspeição para

uma lesão maligna e portanto, não deve ser negligenciada; ademais, não podemos esquecer que um grande número de indivíduos com bócio nodular são assintomáticos, e assim somente através de um exame metuculoso e rotineiro do pescoço é que muitos nódulos serão detectados.

Exposição à radiação externa vincula-se a uma elevação na frequência tanto da doença nodular benigna como maligna da tireóide, havendo uma relação linear entre a incidência de câncer tireoideano e a dose de radiação na faixa de 5 a 1000 cGy, com as crianças sendo mais suscetíveis a esta exposição do que os adultos (GREENSPAN, 1974; SCHNEIDER, 1990). Ao contrário do que se pensava inicialmente, doses mais altas de radiação (>2000 rads) também aumentam a probabilidade de aparecimento de bócio nodular (HARVEY, 1990; KLONOFF, GREENSPAN, 1982; MAZZAFERRI, 1993; RIDGWAY, 1991). Esta alta prevalência de doença nodular da tireóide parece persistir mesmo após 30 anos da exposição (FAVUS et al, 1976). A história natural dos tumores malignos que ocorrem após radiação é semelhante a dos carcinomas vistos na população não exposta, exceto pela característica de multicentricidade que é menos freqüente nestes do que naqueles tumores (DEGROOT, 1989). De modo oposto, não se tem até agora qualquer prova de que o emprego de iodo radioativo para o diagnóstico e tratamento de certas doenças tireoideanas e de que a radiação de fundo a que todos nós somos submetidos diariamente, provoquem um aumento na incidência do câncer da tireóide (DEGROOT, 1989).

Existem dúvidas se a idade do paciente é um fator clínico de risco (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988; ROJESKI, GHARIB, 1985). Em crianças, conquanto tenha sido relatada uma incidência entre 20% e 73% de carcinomas nos nódulos de tireóide detectados antes da puberdade (RIDGWAY, 1991), as taxas mais altas observadas podem não estar relacionadas com a idade, mas sim com exposição prévia à radiação que muitas destas crianças sofreram na infância (SCOTT, CRAWFORD, 1976). Ainda assim, SILVERMAN, NUSSBAUM e RAUSEN (1979), recomendam bastante cautela na abordagem do bócio nodular no grupo pediátrico e revisões mais recentes apontam uma maior probabilidade de doença maligna nos nódulos de indivíduos jovens (GHARIB,

GOELLNER, 1988; HARVEY, 1990; MAZZAFERRI, 1993). A mesma polêmica tem envolvido o outro extremo da faixa etária; BELFIORE et al. (1992) demonstraram recentemente que as chances de se encontrar um câncer de tireóide, quando grupos etários mais velhos foram comparados com indivíduos de 35 anos, duplicam por volta dos 57 anos em homens e 69 anos em mulheres, quadruplicam ao redor dos 64 anos em homens e 75 anos em mulheres e podem atingir uma frequência maior do que 50% naqueles com 70 anos ou mais. Além disso, o carcinoma anaplásico e outros tipos incomuns de tumores de tireóide de comportamento extremamente agressivo, têm sua ocorrência praticamente limitada as pessoas com mais de 60 anos (SAMAAN, ORDÓÑEZ, 1990). Estes fatores justificam as recomendações para que nódulos tireoideanos de aparecimento recente na população mais idosa, sejam avaliados com atenção redobrada (KATZ, ZAGER, 1976).

Apesar da doença nodular de tireóide ser muito mais freqüente em mulheres, a incidência de carcinoma é maior nos nódulos dos pacientes do sexo masculino (BELFIORE et al., 1992; BROWN, KANTOUNIS, 1975; GREENSPAN, 1974; MESSARIS et al., 1974; THOMAS et al., 1976). Do mesmo modo, cresce a suspeita de malignidade na abordagem do nódulo de um paciente cuja história familiar revele algum caso de carcinoma medular, feocromocitoma ou de neoplasia endócrina múltipla (RIDGWAY, 1991), ou ainda de carcinoma papilífero, já que alguns estudos têm relatado uma associação familiar neste tipo de tumor (HRAFNKELSSON et al., 1989; LOTE et al., 1980; PHADE, LAWRENCE, MAX, 1981). Queixas compressivas locais, tais como dificuldade para respirar, disfagia e rouquidão, podem ser provocados tanto por invasão local de uma lesão maligna como pelo crescimento de um bócio nodular não neoplásico de grandes proporções; a incidência relatada de carcinoma em pacientes com estes sintomas foi de apenas 10% (CLARK, DEMLING, 1976), ao passo que apenas 3% dos pacientes com câncer de tireóide referem sintomas locais (HOFFMAN, THOMPSON, HEFFRON, 1972). O aparecimento recente de um nódulo ou o crescimento rápido de um já existente, foi implicado com malignidade em 80% a até 100% dos casos de algumas séries (BLUM, ROTHCHILD, 1980; CLARK, DEMLING, 1976; HAMMING et al., 1990), mas devido a pouquíssima especificidade destes dados sugere-se

o mesmo cuidado na avaliação dos nódulos de evolução mais longa (ROJESKI, GHARIB, 1985).

As características do bócio nodular ao exame físico são de pouca ajuda para distinção entre doença benigna e maligna (SHEPPARD, FRANKLYN, 1992). Apesar da difundida idéia de que há um maior risco de câncer nos nódulos solitários de tireóide do que nos bócios multinodulares (BROWN, KANTOUNIS, 1975; CHRISTENSEN, LJUNGBERG, TIBBLIN, 1984; CLARK, DEMLING, 1976; GREENSPAN, 1974; HAUGEN et al., 1981; MACIEL, 1992), também sob este aspecto não existe unanimidade (BELFIORE et al., 1992; Mc CALL et al., 1986). Nos indivíduos previamente expostos à radiação, tem sido relatada uma incidência de até 30% de carcinoma em lesões multinodulares (DEGROOT, 1989); qualquer área de uma glândula formada por múltiplos nódulos que seja muito diferente do restante do parênquima, deve ser considerada potencialmente maligna, especialmente se ela crescer de maneira súbita (DEGROOT, SRIDAMA, 1989).

A presença de linfonodomegalia cervical em associação com um nódulo de tireóide é um forte indício de malignidade (BLUM, ROTHCHILD, 1980; RIDGWAY, 1991), e ocasionalmente o crescimento ganglionar pode ser a única manifestação clínica do câncer da tireóide (MACERI, BABYAK, OSSAKOW, 1986). Por outro lado, lesões benignas também podem se apresentar em associação com gânglios cervicais aumentados (HUNG et al., 1982). Hiper ou hipotireoidismo quando presentes em pacientes com bócio nodular, normalmente associam-se a doenças tireoideanas benignas, mas também esta regra apresenta exceções; BELFIORE et al. (1990) enfatizaram que o achado de nódulos frios à cintilografia de pacientes com Doença de Graves representa um alto risco de malignidade, e carcinomas detectados nesta situação parecem se comportar com maior agressividade, sendo freqüentemente metastáticos; neste estudo, a prevalência de câncer nos nódulos palpáveis, frios à cintilografia e associados com bócios difusos tóxicos foi de 46%. Hipotireoidismo pode ocorrer em 10% dos casos de linfoma de tireóide, uma condição rara que na maioria das vezes acompanha-se de tireoidite linfocítica crônica comprovada histologicamente (AOZASA et al., 1986; WILLIAMS, 1991).

HAMMING et al. (1990) listaram alguns fatores clínicos que quando combinados num mesmo paciente podem levar a uma incidência de 100% de câncer nos bóci­os nodulares; assim, eles propõem que todos os pacientes cuja avaliação clínica mostre-se de alto risco para malignidade sejam operados, independente dos achados em outros procedimentos diagnósticos. Uma observação surpreendente neste estudo foi a de que fatores clínicos como idade acima de 60 anos ou abaixo de 20 anos, história de radiação prévia, nódulo solitário, sexo masculino, provável fixação da tireóide a estruturas adjacentes e diâmetro nodular maior do que 4 cm, classicamente vinculados a uma alta suspeita de doença maligna, não tiveram valor preditivo.

### **3.2 AS DOSAGENS HORMONAIS E OS TESTES LABORATORIAIS**

As dosagens hormonais e testes laboratoriais não têm qualquer valor no diagnóstico diferencial dos bóci­os nodulares. Tanto nos pacientes com neoplasias benignas e malignas da tireóide como naqueles com doenças nodulares não neoplásica, os níveis séricos de T4, T3 e TSH são usualmente normais e, em geral, anormalidades eventuais da função tireoideana em associação com nódulos estão relacionadas com processos benignos da glândula (RIDGWAY, 1991; RIDGWAY, 1992; ROJESKI, GHARIB, 1985; SHEPPARD, FRANKLYN, 1992). Por outro lado, a avaliação bioquímica hormonal pode ser útil no acompanhamento daqueles pacientes submetidos à terapêutica supressiva.

As concentrações de tireoglobulina estão elevadas no sangue da maioria dos pacientes com bócio nodular, e embora níveis mais altos possam ocorrer nos casos de câncer de tireóide, o seu valor preditivo para discriminar entre doença benigna e maligna é baixo (CHRISTENSEN et al., 1984c; SHLOSSBERG, JACOBSON, IBBERTSON, 1979). Em bóci­os atóxicos endêmicos ou esporádicos esta elevação nem sempre tem sido correlacionada com o tamanho da tireóide, com os níveis de TSH ou com a excreção urinária de iodo, e talvez reflita algum defeito intracelular na síntese de tireoglobulina pela glândula anormal

(PEZZINO et al., 1978). Desde a introdução do radioimunoensaio para mensuração dos níveis séricos de tireoglobulina (VAN HERLE et al., 1973), sua importância clínica vem sendo na detecção de doença metastática ou recorrente após tireoidectomia total em pacientes com carcinomas diferenciados da tireóide (LO GERFO et al., 1977; HAY, KLEE, 1988; MACIEL, 1983; SHLOSSBERG, JACOBSON, IBBERTSON, 1979; VAN HERLE, ULLER, 1975).

Mais recentemente, tem sido testada a hipótese de que a tireoglobulina poderia funcionar como um parâmetro bioquímico para avaliar o contínuo crescimento de um bócio. Ela se baseia no fato de que a necrose folicular, resultante do inadequado suprimento sanguíneo para os folículos recém gerados em áreas de constante crescimento de um bócio, pode levar a liberação de colóide contendo tireoglobulina nos canais linfáticos intersticiais da glândula (GEBEL et al., 1983). Assim sendo, pacientes cujos bócios parassem de crescer durante tratamento supressivo com hormônio tireoideano não deveriam mais gerar folículos necróticos, e por conseguinte, os níveis de tireoglobulina normalizariam; já naqueles cujos bócios continuassem crescendo durante a terapia, as concentrações permaneceriam elevadas (BÜRGI et al., 1988). Mais uma vez resultados diametralmente opostos têm sido relatados, não havendo até o momento nenhuma definição quanto a efetividade das dosagens sequenciais de tireoglobulina sérica para prever o sucesso do tratamento com hormônio tireoideano, seja nos bócios nodulares como também nos bócios difusos atóxicos (BÜRGI et al., 1988; FELDT-RASMUSSEN et al., 1984; MORITA et al., 1989).

Alguns exames laboratoriais podem ser úteis em situações específicas, como é o caso da dosagem basal ou estimulada de calcitonina que se acha invariavelmente aumentada nos pacientes com carcinoma medular de tireóide, devendo ser solicitada principalmente quando houver uma história familiar da doença, e do antígeno carcinoembrionico, que tem identificado pacientes de alto risco para o desenvolvimento de metástases nesta situação (SAAD et al., 1984). Anticorpos antitireoideanos - antimicrosomal (AAM) e antitireoglobulina (AAT) - presentes em títulos altos na vigência de um bócio nodular sugerem fortemente o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto; afora esta situação, a incidência

destes auto-anticorpos nos pacientes com bócio simples e carcinomas de tireóide é muito baixa (MEDEIROS-NETO, KNOBEL, ULHOA-CINTRA, 1977).

### **3.3 OS EXAMES DE IMAGEM COM RADIONUCLÍDEOS**

A cintilografia fundamenta-se na capacidade que o tecido tireoideano normal possui de concentrar a radiação emitida por isótopos radioativos. A racionalidade do seu uso na avaliação diagnóstica dos bócios nodulares está na observação de que o tecido tireoideano maligno, usualmente não capta nem organifica os elementos radioativos. Assim sendo, os nódulos tireoideanos são classificados cintilograficamente como hiperfuncionantes ou "quentes", isofuncionantes ou "mornos" e não-funcionantes, hipofuncionantes ou "frios", dependendo da maneira como eles concentram radioisótopos. ASHCRAFT e VAN HERLE (1981b) revisaram várias séries nas quais seguindo-se a realização da cintilografia, todos os pacientes foram submetidos à cirurgia de tireóide, independente do estado funcional do nódulo que apresentavam; eles observaram que 84% dos nódulos eram frios, 10,5% eram mornos e 5,5% eram quentes, com uma incidência de câncer em cada grupo de 16%, 9% e 4% respectivamente. Estes dados comprovam a maior probabilidade de diagnosticar-se um tumor maligno nos nódulos frios, mas ao mesmo tempo demonstram que mais de 80% das lesões frias são provocadas por tireopatias benignas; paralelamente, nódulos quentes raramente são sede de um câncer, mas esta possibilidade não pode ser totalmente excluída.

Concomitante ao seu baixo poder discriminatório, o exame cintilográfico apresenta ainda outras limitações na avaliação da doença nodular. A resolução do método é diretamente proporcional ao tamanho do nódulo, de maneira que lesões menores que 5 mm não podem ser detectadas e somente aquelas maiores do que 20 mm são sempre aparentes; além disto, nódulos localizados na periferia da glândula ou na região ístmica freqüentemente passam despercebidos (NELSON, WAHNER, GORMAN, 1978; RYO et al., 1976). A presença de parênquima tireoideano funcionante circundando um nódulo frio, assimetria ou hemiagenesia

glandular e artifícios vasculares podem acarretar uma análise incorreta do verdadeiro estado funcional de um bócio nodular (HOPWOOD et al., 1976; NOYEK et al., 1983). Todas estas variáveis acabam provocando muita inconsistência nos achados cintilográficos dos nódulos de tireóide e em consequência, grandes variações nos diagnósticos feitos por um mesmo observador e principalmente entre observadores diferentes têm sido documentadas (JARLOV et al., 1990).

Os isótopos do iodo que são utilizados atualmente no estudo cintilográfico compreendem o  $^{123}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ , sendo este último o mais usado por causa de sua maior disponibilidade e menor custo; contudo,  $^{123}\text{I}$  seria o isótopo preferido devido a sua meia-vida mais curta, ausência de emissão de partículas beta e maior clareza das imagens obtidas (NOYEK et al., 1983; SHULKIN, SHAPIRO, 1990). Nos últimos anos tem se difundido o uso do pertecnetato de tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), que também é concentrado pela tireóide, mas ao contrário do iodo, não é incorporado pela tireoglobulina; suas principais vantagens são a baixa dose de radiação recebida pelo paciente, o menor custo, a excelente resolução e qualidade das imagens, a simplicidade técnica que permite a realização do exame num só dia e o fato de não sofrer interferência das drogas antitireoideanas (HARVEY, 1990; NOYEK et al., 1983; RYO et al., 1976; SHULKIN, SHAPIRO, 1990). Estudos combinando ambos os isótopos têm demonstrado imagens discrepantes nas cintilografias, com algumas lesões nodulares que captam  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  não sendo capazes de captar iodo (SHAMBAUGH III et al., 1974).

WITHERS et al. (1975) propuseram uma nova técnica de cintilografia com imagem fluorescente produzida pelo  $^{241}\text{Americium}$  para determinar o conteúdo de iodo intratireoideano; uma proporção nódulo/tecido de iodo igual ou menor que 0,6 sugeriria malignidade. Embora exiba uma sensibilidade de 100%, esta técnica tem sido usada em poucos pacientes até o momento, sua especificidade é pequena e ela requer equipamentos altamente especializados para sua feitura (SHULKIN, SHAPIRO, 1990; VAN HERLE et al., 1982). Tálcio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) pode ser concentrado pelos tumores malignos da tireóide que serão visualizados como nódulos quentes. OCHI et al. (1982) sugerem uma melhora na acurácia diagnóstica quando imagens são obtidas 3 a 5 horas após a administração endovenosa do



$^{201}\text{Tl}$ ; entretanto, seu alto custo comparativamente a técnicas menos dispendiosas e que fornecem melhores resultados, torna seu uso injustificável (SHULKIN, SHAPIRO, 1990). Outros tantos isótopos têm sido testados com intuito de reduzir a exposição dos pacientes à radiação e principalmente identificar os nódulos malignos, mas neste aspecto todos resultados obtidos até aqui têm sido frustrantes (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHAKEYHANI, 1988; ROJESKI, GHARIB, 1985; SHULKIN, SHAPIRO, 1990).

Conquanto seja a cintilografia o exame mais comumente utilizado na abordagem inicial de um paciente com doença nodular de tireóide, ela é bastante limitada na sua capacidade de distinguir entre lesões benignas e malignas, e em decorrência desta baixa sensibilidade e especificidade tem havido uma tendência cada vez maior de minimizar o seu emprego ou de até mesmo omiti-la da sequência diagnóstica dos nódulos tireoideanos (DEGROOT, SRIDAMA, 1989; GHARIB, GOELLNER, 1988; MAZZAFERRI, 1992; NELSON, WAHNER, GORMAN, 1978; VÄLIMÄKI et al., 1991; WHEELER, 1988).

### 3.4 A ULTRA-SONOGRAFIA DA TIREÓIDE

A ultra-sonografia é um método diagnóstico capaz de estimar o tamanho da glândula tireóide *in vivo* acuradamente (BERGHOUT et al., 1987; HEGEDÜS et al., 1983), sendo que fatores tais como peso corporal, idade (HEGEDÜS et al., 1983), massa corporal magra (BERGHOUT et al., 1987), fumo (HEGEDÜS et al., 1985), ingestão de álcool (HEGEDÜS, 1984) e ingestão diária de iodo (GUTEKUNST, SMOLAREK, SCRIBA, 1985) podem influenciar o volume tireoideano dependendo da população estudada. Esta acurácia tem sido atingida utilizando-se equipamentos de alta resolução compostos de transdutores com frequências de até 10 MHz, que permitem excelente visualização de estruturas anatômicas localizadas superficialmente (JAMES, CHARBONEAU, 1985; LEOPOLD, 1980).

No início, os exames de ultra-som eram empregados quase que exclusivamente na diferenciação entre lesões sólidas e císticas da tireóide (BLUM, 1975; CLARK et al.,

1975), porém com o passar do tempo foram feitas várias tentativas para estabelecer padrões ecográficos que pudessem separar os poucos nódulos malignos da imensa maioria dos nódulos benignos; lamentavelmente, nenhuma das características descritas foi útil no diagnóstico diferencial dos bócio nodulares (GHARIB, GOELLNER, 1988; MAZZAFERRI, 1993). Em função disto, atualmente os objetivos almejados com a realização da ecografia na abordagem da doença nodular compreendem a detecção, caracterização e monitorização terapêutica de um nódulo clinicamente suspeito (JAMES, CHARBONEAU, 1985; VAN HERLE et al., 1982).

Com relação ao primeiro objetivo, a ultra-sonografia poderá ser benéfica sob vários aspectos:

- a) esclarecendo a origem - tireoideana ou extra-tireoideana - de uma massa palpável no pescoço, quando houver dúvidas na avaliação clínica;
- b) auxiliando na detecção precoce de lesões tireoideanas de até 1 mm em grupos de alto risco para malignidade, tais como indivíduos que sofreram exposição prévia à radiação e aqueles com história familiar de carcinoma medular;
- c) demonstrando tumores impalpáveis em pacientes com doença metastática comprovada;
- d) evidenciando multinodularidade em aproximadamente 40% dos casos de nódulos diagnosticados clinicamente como solitários (JAMES, CHARBONEAU, 1985; LEITE, 1989; LEOPOLD, 1980; SCHEIBLE et al., 1979).

Por outro lado, a alta sensibilidade do ultra-som tem levado a identificação de um grande número de nódulos impalpáveis, sem qualquer repercussão clínica, que se considerados pelo médico, apenas aumentarão os custos da investigação complementar e a angústia dos pacientes, sem trazer a eles quaisquer benefícios adicionais (MACIEL, 1992).

O segundo objetivo é a caracterização de um bócio nodular. Ecograficamente os nódulos tireoideanos são classificados como sólidos, císticos ou mistos; numa revisão de 16 séries onde técnicas convencionais foram utilizadas (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981a), 69% dos nódulos eram sólidos (21% malignos), 19% eram císticos (7% malignos) e 12%

eram mistos (12% malignos). Todavia, estas porcentagens encontradas em estudos com aparelhos mais antigos não parecem corresponder a realidade, pois os equipamentos de alta resolução têm revelado que cistos verdadeiros da tireóide são extremamente raros - 1 em 550 pacientes examinados -, uma vez que a maioria das lesões anteriormente consideradas císticas, contêm algum tecido sólido junto a elas (SIMEONE et al., 1982). Essas observações provocaram uma mudança no antigo conceito de que o achado de nódulos císticos à ultrasonografia seria um forte indício contra a presença de neoplasia maligna, enfatizando-se atualmente que estas lesões merecem a mesma atenção dada na investigação dos nódulos sólidos (DE LOS SANTOS et al., 1990; ROSEN, PROVIAS, WALFISH, 1986).

Alguns achados ecográficos são mais sugestivos de uma doença benigna, tais como a presença de um grande componente cístico no nódulo, a evidência de halo ou de calcificação periférica tipo "casca de ovo" e a visualização de uma textura hiperecótica, ao passo que um tumor irregular, mal delimitado e hipoeecótico deve alertar para a possibilidade de um carcinoma (JAMES, CHARBONEAU, 1985; NOYEK et al., 1983). Conquanto nenhum destes sinais isoladamente ajudem a classificar um nódulo como maligno ou benigno de maneira confiável, um estudo sugere que a combinação de vários deles pode incrementar a acurácia diagnóstica (MENDONÇA, 1989).

Finalmente, o último objetivo refere-se a habilidade da ecografia em mostrar de maneira clara e precisa qualquer mudança no tamanho ou no padrão ecográfico de nódulos submetidos a tratamento supressivo com hormônio tireoideano (BERGHOUT et al., 1990; CELANI, MARIANI, MARIANI, 1990; GHARIB et al., 1987; REVERTER et al., 1992), mudanças estas que também têm sido aferidas no tratamento dos bócio difusos (EINENKEL, BAUCH, BENKER, 1992; HANSEN et al., 1979; PERRILD et al., 1982; REGALBUTO et al., 1991). Adicionalmente, a ecografia pode servir como um guia para aspiração com agulha fina no tratamento de cistos tireoideanos (JENSEN, RASMUSSEN, 1976) ou para orientar a biópsia de nódulos em determinadas situações (BLUM, 1984).

### 3.5 OUTROS PROCEDIMENTOS RADIOLÓGICOS

Embora diferentes tipos de procedimentos radiológicos - desde os mais simples até os mais complexos - vêm sendo testados no diagnóstico diferencial dos bócios nodulares, nenhum deles tem se mostrado verdadeiramente útil nesta tarefa até o momento. A radiografia simples da região cervical pode evidenciar desvio e compressão da traquéia e de estruturas adjacentes por extensão tumoral e calcificações de diversos tamanhos e formatos (DEGROOT, SRIDAMA, 1989; NOYEK et al., 1983); conquanto a técnica conhecida como xeroradiografia de tireóide mostre-se superior a radiografia simples na avaliação da glândula e outra técnica denominada de elétron-radiografia pareça ser superior a ambas, são todas igualmente incapazes de diferenciar um nódulo não funcionante maligno de outro benigno (BECKER et al., 1983; KASAI, TSUYA, 1981; REICHELT et al., 1977).

CLARK et al. (1975) avaliaram nódulos tireoideanos solitários não funcionantes através da termografia, uma técnica que explora diferenças entre as temperaturas dos tecidos, com objetivo de distinguir entre lesões sólidas e císticas; todavia, com o posterior aperfeiçoamento dos aparelhos de ultra-sonografia, a termografia tornou-se obsoleta para este fim. Entretanto, ela também vem sendo utilizada com objetivo de identificar nódulos malignos (SAMUELS, 1972); neste aspecto, ALVES et al., citados por MACIEL (1992), relataram 100% de sensibilidade e 95% de especificidade da técnica na identificação destas lesões, mas DI PIETRO et al. (1982) não demonstraram esta excelente acurácia nos seus pacientes. Estes dados divergentes evidenciam a necessidade de estudos adicionais para determinar o verdadeiro papel da termografia na detecção de um nódulo maligno.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética não oferecem resoluções muito melhores do que o ultra-som, sendo eventualmente indicadas para demarcação pré-operatória dos limites de um tumor, avaliar invasão ou compressão da traquéia, vasos e estruturas adjacentes, determinar a extensão de bócios retroesternais e aumento de linfonodos cervicais. Não há qualquer dado nestes exames que defina a etiologia de um nódulo de tireóide (SHULKIN, SHAPIRO, 1990; STARK, CLARK, MOSS, 1984).

### 3.6 A PUNÇÃO DE TIREÓIDE COM AGULHA FINA E O EXAME CITOLÓGICO

O caminho percorrido pela punção de tireóide para se afirmar como um importante método diagnóstico na doença nodular foi tortuoso. A técnica de biopsiar diferentes tecidos através de punção e aspiração com agulha grossa foi há muitos anos descrita e empregada por MARTIN e ELLIS (1930), porém por muito tempo foi difícil sua aceitação para uso clínico rotineiro - particularmente nos Estados Unidos - em decorrência de alguns relatos de baixa acurácia, da dificuldade em se obter amostras adequadas e da relutância dos patologistas em fazer diagnósticos numa quantidade tão limitada de tecido (HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991; WANG, VICKERY JR., MALOOF, 1976). Entretanto, o principal fator limitante do emprego da punção foi a descrição de dois casos de implante de tecido canceroso no trajeto da agulha durante o procedimento (CRILE JR., HAWK JR., 1973; WANG, VICKERY JR., MALOOF, 1976). Toda esta preocupação acabou sendo amenizada graças a longa experiência de médicos europeus - particularmente dos países escandinavos - com a técnica de punção-biópsia aspirativa com agulha fina da tireóide (PAAF) e exame citológico da amostra (EINHORN, FRANZÉN, 1962; LÖWHAGEN, SPRENGER, 1974; SÖDERSTRÖM, 1952), que nos últimos anos vem sendo propagada como segura, acurada, não dispendiosa e custo-efetiva (GHARIB, GOELLNER, 1988; HAMBERGER et al., 1982).

A PAAF apresenta várias vantagens em relação aos procedimentos realizados com agulhas grossas tipo Vim-Silverman ou Tru-Cut: rápido aprendizado, fácil execução (mesmo em nódulos menores), ausência de complicações e possibilidade de imediata repetição do exame quando punções precedentes não obtêm material adequado (HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991). Embora a seqüência técnica da PAAF seja simples de ser realizada, nem todos a executam da mesma maneira (GOBIEN, 1979; HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991; SANTOS, LEIMAN, 1988; WILLEMS, LÖWHAGEN, 1981) e com a mesma habilidade, de modo que as diferenças existentes podem influenciar os resultados, maximizando ou minimizando as porcentagens dos diagnósticos falsos-negativos, falsos-positivos e indeterminados. Em virtude disso, a acurácia das análises citológicas nos

diversos trabalhos tem oscilado desde valores baixos como 50% até valores próximos de 100% (VAN HERLE et al., 1982), assim como tem sofrido variações em estudos prospectivos realizados num mesmo serviço (AL-SAYER et al., 1985; CUSICK et al., 1990).

HALL et al. (1989) enfatizaram que os erros diagnósticos na PAAF são principalmente devidos a laudos citológicos incorretos, erros de amostragem (tumor localizado em outro local daquele que foi puncionado) e obtenção de material inadequado. Neste último aspecto, a quantidade de esfregaços inadequados foi cerca de cinco vezes maior nas aspirações feitas por médicos da comunidade do que naquelas realizadas por citopatologistas lotados num serviço hospitalar especializado, sugerindo fortemente que a experiência é um fator responsável pelo sucesso da PAAF; todavia, esta experiência não se relacionava com o número de anos mas sim com a frequência de punções realizadas num período determinado de tempo. Por outro lado, ASP et al. (1987) numa análise retrospectiva de seus dados, sugeriram que seus níveis de acurácia, sensibilidade e especificidade eram comparáveis aos dos grandes centros, embora o seu grupo realizasse menos de 50 PAAF anualmente. PEPPER, ZWICKLER e ROSEN (1989) recomendaram a adoção de projetos de treinamento em hospitais gerais com intercâmbio entre clínicos e patologistas, para um acúmulo de experiência semelhante ao dos hospitais terciários, levando assim a uma maior divulgação e popularização do procedimento.

HAMBURGER et al. (1989) demonstraram que o número de punções num mesmo nódulo correlaciona-se diretamente com a frequência de material satisfatório obtido, e enquanto duas a quatro aspirações renderam espécimes adequados em 77% dos casos estudados por eles, nos outros 23% seis a oito aspirações foram necessárias; neste estudo, o critério utilizado para definir uma amostra satisfatória foi a presença de pelo menos seis agrupamentos de células benignas em duas lâminas preparadas desde diferentes punções e a terminologia empregada para os diagnósticos citológicos procurou caracterizar o tipo de doença nodular. Entretanto, tanto a terminologia como os critérios utilizados para definição de uma amostra satisfatória não têm sido uniformes, e estes fatores contribuem para os

resultados discrepantes observados por diversos autores em diferentes centros de pesquisa do mundo (ABU-NEMA, AYYASH, TIBBLIN, 1987; AGUAYO et al., 1987; AL-SAYER et al., 1985; ANDERSON, WEBB, 1987; BASKIN, GUARDA, 1987; CARNEIRO, 1988; CUSICK et al., 1990; GERSHENGORN et al., 1977; HALL et al., 1989; HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991; HARACH, 1987; HAWKINS et al., 1987; JAYARAM, 1985; KHAFAGI et al., 1988; NATHAN et al., 1988; PEPPER, ZWICKLER, ROSEN, 1989; RAMACCIOTTI et al., 1984; WILLEMS, LÖWHAGEN, 1981).

Um entrave da citologia é sua incapacidade de distinguir a natureza benigna ou maligna dos aspirados foliculares hipercelulares e dos tumores de células de Hürthle; este grupo de lesões têm sido usualmente denominado como "suspeito para malignidade" e sua incidência oscila entre 10% a 30% de todas as punções de tireóide (GHARIB et al., 1984), conquanto valores mais altos e mais baixos tenham sido encontrados dependendo da classificação citológica empregada (HARACH, 1987; HAWKINS et al., 1987). A proporção de câncer neste grupo tem variado numa faixa entre 10% e 50%, e a conduta perante um diagnóstico de nódulo suspeito para malignidade diverge entre aqueles que sugerem excisão de todas estas lesões (GHARIB et al., 1984) e outros que preferem subdividi-las de acordo com certos critérios citológicos em um grupo de alta e outro de baixa suspeita para malignidade, poupando este último do tratamento cirúrgico (HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991).

A acurácia da PAAF é claramente afetada pelos diagnósticos citológicos "suspeitos". NORTON et al. (1982) analisaram duas condutas diferentes perante os diagnósticos citológicos que eles categorizaram como "atípicos" e "suspeitos"; se estas lesões fossem incluídas no grupo positivo e todos os nódulos fossem ressecados, o procedimento teria sensibilidade de 90%, especificidade de 77%, fração de falsos-positivos de 23%, valor preditivo positivo de 31%, valor preditivo negativo de 99% e acurácia de 79%; por outro lado, se elas fossem consideradas negativas e nenhum nódulo fosse retirado, a sensibilidade, a fração de falsos-positivos e o valor preditivo negativo cairiam para 70%, 10% e 96% respectivamente, enquanto a especificidade elevar-se-ia para 90%, o valor preditivo positivo

para 44% e a acurácia para 88%, ressaltando-se porém que neste último grupo alguns carcinomas não seriam identificados.

Infelizmente, este obstáculo provocado pelo grupo das lesões suspeitas é ainda intransponível pelos critérios citológicos atuais, uma vez que os diagnósticos de carcinoma folicular e carcinoma de células de Hürthle somente são feitos através de evidências de invasão capsular ou de vasos sanguíneos pelo tumor em exames histológicos (GOBIEN, 1979; KINI, MILLER, HAMBURGER, 1981), e mesmo nestas circunstâncias, o patologista muitas vezes necessita fazer um estudo minucioso do espécime cirúrgico para demonstrar a expansão capsular ou vascular da lesão (BLUM, 1984). Por esta mesma razão, a biópsia de congelação intra-operatória usualmente não fornece informações adicionais que sejam mais úteis do que as obtidas através da PAAF, e assim não tem contribuído de modo substancial para o planejamento cirúrgico dos nódulos tireoideanos (HAMBURGER, HAMBURGER, 1985; KELLER, CRABBE, NORWOOD, 1987); atualmente o seu uso vem sendo apregoado especificamente para aquelas situações em que a PAAF é insatisfatória ou quando um nódulo não detectado pela avaliação clínica é encontrado durante a cirurgia (HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991). Todavia estes dados não devem ser generalizados, já que em grande parte eles dependem da experiência e do sucesso logrados com ambos os procedimentos, sendo mais conveniente cada instituição determinar a maneira ideal de estabelecer o plano cirúrgico de um paciente com bócio nodular (HAMBURGER, HUSAIN, 1990).

Dados oriundos de punções realizadas no seguimento de pacientes cuja citologia inicial demonstrou doença tireoideana benigna, têm comprovado que a PAAF é um método confiável e efetivo em determinar a natureza de lesões nodulares da tireóide, com um índice baixíssimo de resultados falsos-negativos observados evolutivamente (GRANT et al., 1989; HAMBURGER, 1987a; SHEPPARD, FRANKLYN, 1992). Ao lado destas observações tranquilizadoras, DEGROOT e SRIDAMA (1991) e HAMBURGER, KAPLAN e HUSAIN (1991) têm ponderado que um pequeno atraso no diagnóstico de neoplasias de baixo grau de



malignidade como são os carcinomas diferenciados da tireóide, não afetará significativamente o prognóstico final da pequena parcela de pacientes com resultados falsos-negativos.

Assim sendo, apesar de apresentar certas limitações, a utilização da PAAF tem conseguido seu objetivo de diminuir o número de cirurgias desnecessárias na doença nodular de tireóide, elevando a incidência de malignidade detectada nos nódulos retirados cirurgicamente e com isso provocando uma economia de 25% nos custos dos cuidados médicos para cada paciente avaliado (HAMBURGER et al., 1982). Estas observações comprovam o enorme impacto que a PAAF vem provocando no manejo dos nódulos de tireóide, e uma vez tendo atravessado as fases do ceticismo e do entusiasmo inerentes a qualquer método diagnóstico, ela finalmente atinge a fase de aceitação crítica, na qual suas limitações são conhecidas e suas qualidades são melhor aproveitadas (HAJDU, MELAMED, 1984).

#### **4 TIROXINA: AÇÃO TERAPÊUTICA NOS BÓCIOS NODULARES**

Uma visão histórica do uso terapêutico dos hormônios tireoideanos foi apresentada há quarenta anos (GREER, ASTWOOD, 1953) e reconstituída em recentes revisões (EDMONDS, 1992; ROSS, 1992; SMITH, GHARIB, 1991; ). Já se passaram cem anos desde que MURRAY relatou seu sucesso no tratamento de pacientes com mixedema por injeções subcutâneas de extratos tireoideanos e que REINHOLD e BRUNS utilizaram pela primeira vez estes extratos com o objetivo de reduzir o tamanho de bócios simples. Seguiu-se um período de alguns anos em que os bócios passaram a ser tratados com iodo, porém logo se percebeu sua ação potencialmente perigosa em tireomegalias estabelecidas (efeito Jod-Basedow) e assim esta terapia foi sendo progressivamente abandonada.

Neste ínterim, a relação fisiológica entre os hormônios tireoideanos e a hipófise foi sendo melhor compreendida, e o TSH responsabilizado por iniciar e manter o crescimento da tireóide, podendo provocar aumento da glândula em determinadas circunstâncias. Surge

assim, a lógica para tratar bócios com hormônios tireoideanos, baseada na supressão da secreção do TSH, com conseqüente declínio da função e do estímulo para o crescimento da tireóide. Desta maneira, a utilização de hormônios tireoideanos foi sendo paulatinamente reintroduzida na prática clínica e ganhou crédito graças aos excelentes resultados relatados no tratamento de pacientes com bócios atóxicos (ASTWOOD, CASSIDY, AURBACH, 1960; GREER, ASTWOOD, 1953).

As duas décadas subseqüentes assistiram as publicações de inúmeros trabalhos não controlados sobre a efetividade do tratamento supressivo, com índices de sucesso relatados por uns sendo até duas vezes superior aos relatados por outros (GREENSPAN, 1974; SCHNEEBERG et al., 1962); os resultados discordantes foram provocados principalmente pela seleção de pacientes heterogêneos com bócios difusos e nodulares de diversas etiologias e pela falta de um método objetivo para adequar a supressão e avaliar o tamanho dos bócios. Nestes estudos, já se procuravam fatores que pudessem influenciar a resposta ao tratamento, tais como idade do paciente, duração, tipo e tamanho do bócio, e também se discutia a preparação ideal de hormônio tireoideano a ser utilizada e a extensão do tratamento. Para tentar obter dados mais concretos desses estudos, uma revisão de seis publicações entre 1953 e 1977 considerou exclusivamente os casos de nódulos solitários, e notou uma variação percentual de 0% a 38% na taxa de regressão completa e de 10% a 60% na de regressão parcial após o tratamento supressivo (ROJESKI, GHARIB, 1985).

Adicionalmente, surgiu a atraente idéia de que a terapia supressiva poderia auxiliar na distinção entre lesões neoplásicas e não neoplásicas, pois apenas estas últimas regrediriam durante o uso da medicação (GREENSPAN, 1974); contudo, as observações clínicas que nódulos malignos podem diminuir de tamanho com o tratamento (GETAZ et al., 1980; HILL et al., 1974), da mesma maneira que lesões benignas podem permanecer inalteradas na vigência dele (BLUM, ROTHCHILD, 1980), e observações experimentais citadas por ROJESKI e GHARIB (1985), demonstrando receptores para o TSH tanto em tecidos normais como em tecidos malignos, com ligação específica do TSH a estes receptores,

colocaram em xeque a participação do tratamento supressivo como um método diagnóstico na doença nodular de tireóide (SMITH, GHARIB, 1991).

Com a posterior adequação dos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes e o desenvolvimento de técnicas capazes de comprovar a supressão do TSH e avaliar as medidas dos bólios de maneira mais acurada, houve a necessidade de estudos científicos mais criteriosos que viessem estabelecer definitivamente o papel dos hormônios tireoideanos em reduzir o tamanho de bólios atóxicos; assim, GHARIB et al. (1987) realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com grupo placebo. Lamentavelmente, este dilema secular não foi solucionado nem mesmo com a maior rigidez científica dos últimos trabalhos publicados sobre o assunto (BERGHOUT et al., 1990; CELANI, MARIANI, MARIANI, 1990; CHEUNG, LEE, BOEY, 1989; REVERTER et al., 1992). Ainda mais intrigante são as evidências de que qualquer conclusão encontrada por um estudo, acaba sendo fatalmente negada por outro (BÜRGI et al., 1988; MORITA et al., 1989).

Todavia, ao longo destes anos, alguns tópicos polêmicos foram sendo esclarecidos. Parece não existir mais dúvida que a melhor preparação para uso terapêutico é a levotiroxina, em virtude de sua meia-vida mais longa, baixo custo, melhor aderência ao tratamento, mínimos efeitos colaterais e precisa determinação da dose, além do fato de promover uma supressão mais duradoura do TSH (LARSEN, 1982; SMITH, GHARIB, 1991). Vários métodos têm sido testados para confirmar a adequação da dose supressiva, entre eles a captação de  $^{131}\text{I}$  (HALES et al., 1962), as dosagens séricas de T3 total (FISH et al., 1987; HUGHES, GALLAGHER, OLSON, 1989; PERSSON, LJUNGGREN, 1975), T3 e T4 livres (BARTALENA et al., 1987; HUGHES, GALLAGHER, OLSON, 1989) e TSH (BUSNARDO et al., 1976). Entretanto, nenhum deles demonstrou suficiente confiabilidade para substituir o teste de estímulo com TRH (BUSNARDO et al., 1976; LAMBERG et al., 1979; LARSEN, 1982), cuja resposta relaciona-se estritamente com a secreção diária do TSH (HOFFMAN et al., 1977).

Contudo, o desenvolvimento de técnicas com maior sensibilidade para detecção de baixos níveis séricos de TSH (KLEE, HAY, 1987; SPENCER et al., 1986) e ensaios recentes de 3ª geração (ROSS, ARDISSON, MESKELL, 1989; SPENCER et al., 1990), tem permitido um ajuste preciso da dose supressiva sem a necessidade da realização do teste do TRH (BAYER, 1991; HAMBURGER, KAPLAN, 1990; WARTOFSKY, 1991), uma vez que parece haver uma boa correlação entre o nível basal de TSH nestes ensaios mais sensíveis e a sua resposta após estímulo com TRH (KLEE, HAY, 1987). Em pacientes com bócio nodular, a dose média de levotiroxina associada com níveis basais de TSH indetectáveis e ausência de resposta na prova com TRH varia entre os trabalhos, oscilando entre  $2,1 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/dia}$  (BARTALENA et al., 1987) e  $2,82 \pm 0,6 \mu\text{g/Kg/dia}$  (REVERTER et al., 1992). Finalmente, a ultra-sonografia de alta resolução firmou-se como o meio ideal de seguir objetivamente as medidas da tireóide e determinar o volume glandular (BERGHOUT et al., 1987; HEGEDÜS et al., 1983), apresentando um coeficiente de variação em termos da aferição destes parâmetros bastante aceitável, ao redor de 5,2% (BERGHOUT et al., 1990).

Por outro lado, alguns pontos continuam indefinidos com relação ao tratamento supressivo dos bócios nodulares. A duração da terapia é ainda uma incógnita, sendo que no estudo de BERGHOUT et al. (1990) nódulos tratados durante 9 meses voltaram a crescer após interrupção da medicação; conquanto a maior parte dos nódulos regrida nos primeiros três a seis meses de supressão (SMITH, GHARIB, 1991), RAZACK et al. (1988) relataram 20% de pacientes cujos nódulos só desapareceram completamente após 1 a 2 anos de tratamento. Contudo, os benefícios de uma terapia prolongada em uma condição benigna devem ser ponderados contra os seus possíveis efeitos colaterais. Outra questão polêmica é a definição de critérios quanto ao que seria uma resposta adequada a terapêutica, sendo que porcentagens de redução do volume tireoideano entre 0% a 100% têm sido designadas como favoráveis (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981; CELANI, MARIANI, MARIANI, 1990), dando origem aos resultados diametralmente opostos observados na literatura.

Estas questões polêmicas estendem-se também para duas outras possíveis indicações da terapêutica supressiva: a prevenção do reaparecimento de nódulos após tireoidectomia e o

uso preventivo nos pacientes com história de exposição à irradiação. A incidência de recorrência de bócio após tireoidectomia pode chegar a 19%, conforme demonstrado num seguimento de 16 anos (GEERDSEN, HEE, 1982), e como consequência alguns defendem o uso rotineiro de tiroxina após cirurgias de bócios simples (BERGFELT, RISHOLM, 1963; LARSEN, INGBAR, 1992); por outro lado, muitos interrogam o benefício desta conduta (HEGEDÜS et al., 1987) e estudos comparativos entre pacientes que usaram hormônio tireoideano após a cirurgia e aqueles que não fizeram uso de qualquer medicação têm demonstrado pouco valor da terapia supressiva em prevenir recorrências (BANG et al., 1985; GEERDSEN, FROLUND, 1986; HEDMAN, JANSSON, LINDBERG, 1986).

De modo similar, a alta prevalência de nódulos tireoideanos observada em indivíduos que sofreram radiação (DEGROOT, 1989; MAXON et al., 1977; SCHNEIDER, 1990), trouxe à tona a sugestão do uso profilático de hormônio tireoideano nesta população. FOGELFELD et al. (1989) relataram uma taxa de 19,5% de recorrência de nódulos tireoideanos após remoção cirúrgica em pacientes irradiados na infância para tratamento de doenças benignas, sendo que neste estudo o emprego de hormônio tireoideano diminuiu o risco de recorrência dos nódulos benignos mas não alterou o risco de reaparecimento de nódulos malignos. DEGROOT (1989) sugere que se deva usar a profilaxia apenas nos indivíduos recentemente expostos a altas doses de radiação, em virtude da grande possibilidade do aparecimento de um nódulo canceroso e a certeza do desenvolvimento progressivo de hipotireoidismo nestes casos.

O uso da tiroxina com o objetivo de diminuir os nódulos tireoideanos benignos continua sendo uma questão controversa, conquanto seja evidente que existe uma descrença cada vez maior quanto aos seus benefícios (BALDET et al., 1989; MACIEL, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SMITH, GHARIB, 1991). A resposta definitiva deverá vir com a observação cuidadosa da história natural dos nódulos de tireóide e aprimorando-se os conhecimentos sobre os fatores envolvidos na patogênese dos bócios; a influência exercida pelo hormônio tireoideano nestes processos, poderá ser elucidada com a realização de um maior número de ensaios clínicos controlados com placebo, nos quais se utilizem os mesmos

parâmetros para avaliar a eficácia do tratamento, com observação dos pacientes por um período de tempo suficientemente longo (MAZZAFERRI, 1993; SMITH, GHARIB, 1991).

## **5 ESTRATÉGIA PARA INVESTIGAÇÃO DOS BÓCIOS NODULARES**

Em virtude de nenhum exame complementar atualmente disponível oferecer grau de confiabilidade absoluta para distinção entre nódulos tireoideanos benignos e malignos, várias estratégias para investigação e conduta destas lesões têm sido propostas, desde alguns sugerindo que todos os pacientes sejam submetidos a tratamento clínico (ASTWOOD, CASSIDY, AURBACH, 1960), até outros recomendando a remoção cirúrgica de todos os nódulos (HAUGEN et al., 1981; HOFFMAN, THOMPSON, HEFFRON, 1972; LIECHTY et al., 1977) e ainda outros preferindo fazer uma seleção dos pacientes baseada na resposta ao tratamento supressivo (BLUM, ROTHSCILD, 1980; GREENSPAN, 1974; THOMAS et al., 1976) ou apoiada nos resultados de uma avaliação diagnóstica antecedente (GHARIB, GOELLNER, 1988; HAMMING et al., 1980; MACIEL, 1992; PERRY, 1982; RIDGWAY, 1991; WALFISH et al., 1977; WHEELER, 1988), encaminhando à cirurgia apenas aqueles com maior probabilidade de uma doença maligna.

Na tentativa de encontrar uma solução definitiva que orientasse a conduta de um caso de bócio nodular, algumas seqüências de testes diagnósticos foram avaliadas pelo método conhecido como "análise de decisão clínica" (McNEIL, KEELER, ADELSTEIN, 1975). VAN HERLE et al. (1982) compararam três planos para o diagnóstico dos nódulos tireoideanos através deste método e recomendaram que a investigação começasse por uma PAAF, realizando-se na seqüência um exame cintilográfico naqueles casos cujo laudo citológico inicial resultasse em suspeito para malignidade. Por outro lado, MOLITCH et al. (1984) concluíram que todas as estratégias são essencialmente iguais em termos de morbidade e mortalidade, e que a decisão entre operar, suprimir ou aspirar um nódulo depende de fatores subjetivos tais como custo relativo, aspectos psicológicos do paciente e sua

preferência entre um tratamento clínico a longo prazo e o risco de uma cirurgia; este estudo corrobora a hipótese de KASSIRER e PAUKER (1981), para quem as conseqüências finais de condutas divergentes serão, na média, virtualmente idênticas. Todavia, há uma enorme gama de fatores nos quais estas análises de decisão clínica se apóiam que são bastante flexíveis e mutáveis, tornando estes estudos bastante vulneráveis a toda sorte de críticas (BLUM, 1984; HAMBURGER, KAPLAN, HUSAIN, 1991; SHEPPARD, FRANKLYN, 1992).

O exame cintilográfico tem sido tradicionalmente o teste inicial na abordagem diagnóstica dos bóciós nodulares (KLONOFF, GREENSPAN, 1982; LARSEN e INGBAR, 1992; MACIEL, 1992; RIDGWAY, 1991; THOMAS et al., 1976). Atualmente, um dos principais argumentos daqueles que defendem esta conduta é a elevada incidência de nódulos autônomos (quentes) encontrados à cintilografia em algumas séries. O encontro de um nódulo quente tornaria desnecessária qualquer complementação diagnóstica e pouparia uma grande parte destes pacientes de tratamento cirúrgico, uma vez que o iodo radioativo é uma boa opção terapêutica nestes casos; a PAAF seria reservada somente para os nódulos frios ou mornos e assim, esta seqüência poderia ser considerada custo-efetiva (BLUM, 1984; MACIEL, 1992).

Nos centros mundiais com grande experiência na técnica de PAAF, este tem sido o exame de escolha para iniciar a avaliação diagnóstica de um nódulo tireoideano, e na dependência dos seus resultados, a PAAF é muitas vezes o único procedimento realizado na investigação (CLARK, DUH, 1991; FRANKLYN, SHEPPARD, 1988; GHARIB, GOELLNER, 1988; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988). Contudo, um recente estudo prospectivo demonstrou que a PAAF pode não ser absolutamente confiável em prever a natureza de um nódulo quando usada isoladamente (CUSICK et al., 1990), e por esta razão a inclusão de outras variáveis seria importante para otimizar os seus resultados. ONGPHIPHADHANAKUL et al. (1992) sugeriram que a associação de certos dados clínicos com a concentração sérica de tireoglobulina deveriam ser sistematicamente combinados com a citologia para aumentar a acurácia diagnóstica da PAAF;

já RAMACCIOTTI et al. (1984) e HAMMING et al. (1990) propõem que pacientes com grande suspeita clínica de câncer sejam operados independente dos achados citológicos. Os dados de ecografia também têm sido combinados com a citologia (WALFISH et al., 1977) e alguns questionam a não inclusão deste exame de imagem na sequência de investigação (BLUM, 1984).

Num editorial recentemente publicado, MAZZAFERRI (1992) faz seis considerações gerais resumindo os principais aspectos da investigação dos bócios nodulares:

- a) nenhum estudo de imagem deve ser feito em pacientes assintomáticos com tireóides normais à palpação, pois em muitos se encontrarão lesões pequenas sem qualquer importância clínica;
- b) sintomas sugerindo invasão de estruturas do pescoço devem ser sempre considerados graves, e nestes casos deve se estabelecer o quanto antes um diagnóstico histológico definitivo;
- c) todos os nódulos com duas ou mais características clínicas de grande suspeição para malignidade (rápido crescimento de um tumor, nódulo muito firme, paralisia de corda vocal, linfonodomegalia regional, metástases à distância ou história familiar de carcinoma medular de tireóide), devem ser removidos cirurgicamente seja qual for o resultado da PAAF;
- d) bócio multinodular também apresenta um risco substancial de ser maligno, diagnóstico este que deve ser cuidadosamente excluído em todos os nódulos tireoideanos palpáveis;
- d) nódulos em indivíduos do sexo masculino devem sempre levantar maior suspeição para malignidade do que aqueles diagnosticados em mulheres;
- e) a probabilidade pré-teste de câncer em homens com mais de 60 anos é tão alta, que deveria ser seriamente considerado tratamento cirúrgico nestes pacientes independente dos resultados citológicos.

O conhecimento destes e de outros princípios básicos aliado a experiência e as particularidades de cada um dos serviços que atendem pacientes com bócio nodular, acabam



determinando a estratégia de investigação e de conduta terapêutica mais adequada para cada caso desta intrigante doença da tireóide. Isto pode ser comprovado analisando-se os resultados de um inquérito internacional realizado em 1988 com intuito de determinar como um nódulo de tireóide tem sido investigado e tratado em situações clínicas particulares, através de respostas a um questionário encaminhado para diversos centros mundiais envolvidos com o manejo destes pacientes (BALDET et al., 1989). Os exames mais freqüentemente solicitados no caso de uma mulher de 35 anos com um nódulo solitário de 2 cm seriam as dosagens séricas de TSH-sensível, T4 livre e T4 total, bem como cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$  ou iodo radioativo, PAAF e ecografia. Caso não dispusessem dos resultados de uma PAAF, 19% dos médicos optariam pelo tratamento supressivo com tiroxina para esta paciente, enquanto 81% a encaminhariam para cirurgia; na presença de um laudo citológico de lesão benigna pela PAAF, a porcentagem daqueles que encaminhariam a paciente para tratamento cirúrgico caiu para 24%, com terapia supressiva sendo advogada por 48% e um acompanhamento regular sem qualquer tratamento por 28% daqueles que responderam ao questionário. A escolha pela terapêutica medicamentosa diminuiria significativamente se o nódulo tivesse 4 cm de tamanho, se houvesse evidência de crescimento recente, se ele fosse observado nos extremos da faixa etária ou se o paciente fosse do sexo masculino.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

- 1) Avaliar a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina em reduzir o tamanho de nódulos tireoideanos, através de parâmetros clínicos e com a utilização de ultrasonografia de alta resolução (transdutor de 7,5 MHz), num modelo de estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo.
- 2) Analisar os níveis séricos de tireoglobulina a fim de determinar a sua eficácia como um marcador bioquímico da resposta ao tratamento supressivo com levotiroxina na doença nodular de tireóide.
- 3) Analisar os níveis séricos de TSH-sensível em pacientes com nódulos tireoideanos submetidos a tratamento supressivo, e verificar sua eficácia para adequação da dose de levotiroxina em substituição a prova do TRH.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **1 CASUÍSTICA**

Foram estudados 48 pacientes com diagnóstico clínico de "nódulo solitário (único) de tireóide", atendidos consecutivamente no período entre junho de 1991 a abril de 1992 nos ambulatórios da disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Para inclusão dos pacientes no estudo, foram considerados os seguintes critérios:

- a) presença de nódulo solitário de tireóide à palpação, em pacientes clinicamente eutireoideanos;
- b) cintilografia de tireóide exibindo nódulo hipofuncionante (frio) ou isofuncionante (morno), sendo que neste último caso um teste de supressão com levotiroxina deveria demonstrar resposta positiva, afastando autonomia do nódulo;
- c) ecografia de tireóide demonstrando nódulo sólido ou predominantemente sólido;
- d) PAAF com resultado citológico negativo para malignidade;
- e) consentimento por escrito do paciente ou de seu responsável, após informações detalhadas sobre o protocolo do estudo (anexo 1).

Também foram utilizados os seguintes critérios de exclusão durante a fase de seleção:

- a) pacientes com mais de um nódulo tireoideano palpável e aqueles com evidências clínicas de hiper ou hipotireoidismo;
- b) gestação;
- c) pacientes com qualquer contra-indicação para o uso terapêutico de hormônio tireoideano;
- d) cintilografia de tireóide exibindo nódulo hiperfuncionante (quente) ou isofuncionante (morno), sendo que neste último caso um teste de supressão com levotiroxina deveria demonstrar resposta negativa, confirmando autonomia nodular;
- e) ecografia de tireóide demonstrando nódulo cístico ou predominantemente cístico, ou um padrão de bócio difuso;
- f) PAAF com resultado citológico suspeito ou positivo para malignidade.

O grupo inicialmente selecionado para o protocolo consistiu de 50 pacientes, porém 2 casos não puderam ser incluídos na análise final porque as pacientes não retornaram para as avaliações subsequentes após a 1ª consulta.

## **2 MODELO DO ESTUDO**

Cada um dos pacientes selecionados para o estudo foi alocado de maneira randomizada, através de sorteio com dado, para ingressar em um dos grupos de tratamento - levotiroxina ou placebo. Todo o acompanhamento foi feito num modelo duplo-cego, isto é, nem os pacientes nem qualquer um dos médicos envolvidos na pesquisa tinham qualquer conhecimento sobre a alocação do tratamento. Tanto os comprimidos de levotiroxina como os de placebo eram externamente idênticos nas suas apresentações e foram fornecidos pela **Aché Laboratórios Farmacêuticos**, São Paulo, Brasil (nome

comercial: **Tetroid**) e pela **Sanofi Winthrop Farmacêutica**, Rio de Janeiro, Brasil (nome comercial: **Puran T4**). A dose administrada foi de 200 µg/dia para pacientes com até 70 kg (2 comprimidos por dia) e de 250 µg/dia para pacientes com mais de 70 kg (alternando-se 2 e 3 comprimidos por dia).

Os pacientes foram acompanhados durante 1 ano com consultas trimestrais durante este período. Para o registro das informações obtidas em cada um dos atendimentos, elaborou-se um roteiro padrão onde eram anotados os dados de anamnese, sinais vitais, índices antropométricos e características do nódulo tireoideano ao exame clínico (anexo 2). Obteve-se em todos os pacientes exame cintilográfico de tireóide e laudos citológicos da PAAF, antecedendo a entrada deles no estudo, e foram realizados testes de supressão em todos os casos nos quais o diagnóstico cintilográfico inicial apontava a presença de um nódulo morno. A função tireoideana foi avaliada pelas dosagens sanguíneas de T3, T4 e TSH, determinando-se também a incidência de anticorpos antitireoideanos na amostra.

Foram feitas dosagens sequenciais do nível sérico de tireoglobulina com intuito de observar seu comportamento antes e durante a terapia supressiva; em adição, procurou-se confirmar a supressão do eixo hipofisário-tireoideano através da prova do TRH, que foi realizada após 6 meses do início do tratamento. Ultra-sonografia de alta resolução foi realizada antes do início do tratamento e repetida após 6 e 12 meses para determinar as dimensões e características do nódulo e da glândula, com uniformização dos parâmetros aferidos (anexo 3). O quadro 2 resume a sequência de exames empregada neste ensaio clínico.

**QUADRO 2 - FLUXOGRAMA DEMONSTRANDO A SEQUÊNCIA DOS EXAMES REALIZADOS EM CADA UMA DAS CONSULTAS TRIMESTRAIS**

	CONSULTAS				
	0	3	6	9	12
	(meses)				
Anamnese geral	*				
Anamnese dirigida		*	*	*	*
Exame físico geral	*				
Exame físico dirigido		*	*	*	*
PA, FC, Peso, IMC	*	*	*	*	*
Características do nódulo	*	*	*	*	*
Punção	*				
Cintilografia de tireóide/T.S.	*				
Ecografia (7,5 MHz)	*		*		*
TSH	*	*	*	*	*
Prova do TRH/TSH			*		
T3	*				
T4	*	*	*		*
Tireoglobulina	*	*	*		*
Anticorpos Antimicrosomal	*				
Anticorpos Antitireoglobulina	*				

PA = pressão arterial

FC = frequência cardíaca

IMC = índice de massa corporal

T.S. = teste de supressão da tireóide



### 3 MÉTODOS

#### 3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O tamanho de cada nódulo tireoideano foi determinado clinicamente fazendo-se a multiplicação do maior diâmetro horizontal pelo maior diâmetro vertical, com o resultado em  $\text{cm}^2$ .

As medidas foram feitas com fita métrica, sempre pelo mesmo observador. Para a análise dos resultados, considerou-se como "resposta positiva" qualquer diminuição clínica do volume nodular, determinando-se em cada caso o percentual de redução volumétrica.

#### 3.2 DOSAGENS HORMONAIS E TESTES LABORATORIAIS

- Triiodotironina total (T3) e Tiroxina total (T4) séricos foram dosados por radioimunoensaio de fase sólida, utilizando-se *kits* comerciais da marca **Coat-a-count** da **Diagnostic Products Corporation**, com valores normais para T3 de 1,32 nmol/L a 2,87 nmol/L e para T4 de 58,0 nmol/L a 160,8 nmol/L.

- Hormônio tireotrófico (TSH) sérico foi dosado através do ensaio imunoradiométrico magnético de fase sólida (IRMA), utilizando-se *kit* comercial da marca **Maiacalone** da **Serono Diagnostics**, com valores normais na faixa de 0,43 mIU/L a 3,8 mIU/L, e com os menores valores detectáveis pelo método na faixa entre 0,02 mIU/L a 0,04 mIU/L.

- A prova do TRH foi realizada entre 8 e 9 horas da manhã com os pacientes em jejum, administrando-se uma dose intravenosa de 200  $\mu\text{g}$  de TRH sintético, com amostras de sangue colhidas imediatamente antes da injeção e 30 e 60 minutos após sua aplicação. A resposta do TSH ao TRH foi considerada suprimida quando a diferença

observada entre o pico máximo de TSH após a injeção e o seu valor basal foi menor do que 2 mIU/L.

- Tireoglobulina sérica foi dosada em duplicata através de radioimunoensaio pelo método de duplo anticorpo, utilizando-se *kit* comercial da **Diagnostic Products Corporation**, com 95% dos valores normais estando na faixa de 2,7 a 21,0 ng/ml, com valores absolutos normais podendo variar entre 2,4 a 52,0 ng/ml.

Todos os radioimunoensaios acima citados tiveram como traçador o  $^{125}\text{I}$  e para suas dosagens utilizou-se um contador de radiação gama computadorizado, marca **Isomedic 10/600** da **ICN Biomedicals, Inc.**

- Anticorpos anti-microsomal (AAM) e anticorpos antitireoglobulina (AAT) foram determinados por prova semi-quantitativa de aglutinação direta empregando-se partículas de gelatina sensibilizadas com antígenos específicos, utilizando-se *kits* comerciais da marca **Sera-tek** da divisão **Ames** da **Miles do Brasil**.

### 3.3 CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E TESTE DE SUPRESSÃO

Os exames cintilográficos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se um cintilador retilíneo **PHO DOT** com cristal de 3 polegadas. A dose de iodo radioativo empregada foi de 100 uCi com captações realizadas após 2 e 24 horas e cintilograma feito após 24 horas com colimador de 61 furos a uma velocidade constante de 30 cm/minuto. Testes de supressão da tireóide foram realizados em todos os pacientes com nódulos mornos na cintilografia inicial após 2 a 4 semanas de uso de levotiroxina na dose diária de 200 µg;

considerou-se a resposta como positiva quando a captação de 24 horas no teste de supressão foi igual ou menor do que 5%.

### 3.4 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE

Todas as ultra-sonografias de tireóide foram realizadas pelo mesmo ecografista no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se um aparelho de ultra-som da marca **Sonoline** da **Siemens**, com um transdutor linear de alta frequência (7,5 MHz). As imagens ecográficas de cada exame foram fotografadas para registro permanente.

Os diâmetros longitudinal (L), transversal (T) e ântero-posterior (AP) do nódulo clinicamente palpável foram medidos, sendo que a variação da resolução do método era de 0,3 cm para cada um dos diâmetros aferidos; nos casos em que a ecografia demonstrou a presença de nódulos não percebidos ao exame clínico, estes foram igualmente medidos e suas características registradas. Finalmente, o tamanho de cada lobo, do istmo e da glândula como um todo foram avaliados. O volume dos nódulos foi calculado de acordo com a fórmula usada para uma esfera elipsóide:  $V = \pi/6 \times L \times T \times AP$ , com o resultado expresso em  $\text{cm}^3$  ou ml.

Para análise dos resultados, considerou-se como "resposta positiva" qualquer diminuição ecográfica do volume nodular acima de  $0,027 \text{ cm}^3$ , determinando-se em cada caso o percentual de redução volumétrica.

### 3.5 PUNÇÃO DE TIREÓIDE E EXAME CITOLÓGICO

As punções de tireóide foram realizadas pela técnica aspirativa descrita por WILLEMS e LÖWHAGEN (1981) e pela técnica não aspirativa descrita por SANTOS e

LEIMAN (1988), por um dos endocrinologistas do ambulatório de Tireóide do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os exames citológicos foram realizados pelo mesmo patologista do Serviço de Anatomia-Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo que as amostras eram coradas tanto pelo método de Papanicolaou como pelo método de May-Giemsa-Grünwald. Os resultados das análises satisfatórias para diagnóstico citológico foram classificados como negativos, suspeitos ou positivos para malignidade; quando a amostra era insatisfatória para se estabelecer um diagnóstico correto, o procedimento era repetido até a obtenção de uma espécime adequada para avaliação.

#### **4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para comparação de médias entre dois grupos independentes foi empregado o teste *t* de Student e a prova de Wilcoxon para duas amostras. Na comparação entre os dados obtidos nas consultas após o início do tratamento (3, 6 e 12 meses) com os dados obtidos na consulta inicial, empregou-se o teste *t* de Student para amostras pareadas. Nas tabelas de contingência, onde se procurou determinar a existência de dependência entre as variáveis, foi empregado o teste do Qui-quadrado.

O conceito de risco relativo (RR) foi utilizado com o objetivo de representar a probabilidade de diminuição de determinada variável em estudo no grupo que fez uso da levotiroxina, dividida pela mesma probabilidade para o grupo que fez uso de placebo. Nas situações em que não foram encontradas evidências de que o grupo levotiroxina promovia maior diminuição da variável em estudo do que o grupo placebo, o RR foi dito não significativo. Estas conclusões foram baseadas nos intervalos de confiança para o RR. Para os casos em que se tentou estabelecer a medida de correlação entre diferentes variáveis, foi empregado o coeficiente de correlação de Pearson.

Os dados estatísticos foram analisados no software de domínio público **Epi Info**, versão 5.01A, de março de 1991.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Dos 48 pacientes selecionados para o estudo, 25 foram randomizados para o grupo de tratamento com levotiroxina (GT) e 23 foram randomizados para o grupo de tratamento com placebo (GP). A tabela 1 resume as características clínicas e os dados de exames complementares dos pacientes dos dois grupos e da amostra total antes do início do estudo.

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO GRUPO PLACEBO, DO GRUPO LEVOTIROXINA E DA AMOSTRA TOTAL ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO**

	LEVOTIROXINA (N = 25)	PLACEBO (N = 23)	TOTAL (N = 48)	
Sexo (M/F)	0/25 (0/100)	2/21 (9/91)	2/46 (4/96)	@
Idade (anos)	41,3 (9,53)	40,6 (9,24)	40,9 (9,3)	#
Nódulo:				
. Duração (meses)	66 (62,5)	52 (71,6)	59 (66,7)	#
. Crescimento recente	6 (24)	6 (26)	12 (25)	@
. Consistência (palp.):				
- fibro-elástica	20 (80)	19 (83)	39 (81)	@
- firme	5 (20)	3 (13)	8 (17)	@
- cística	0 (0)	1 (4)	1 (2)	@
. Sintomas associados	9 (76)	15 (65)	34 (71)	@
HMF de bócio	9 (36)	9 (39)	18 (37,5)	@
Epidemiologia positiva para bócio	8 (32)	8 (35)	16 (33)	@
T3 (nmol/L)	1,87 (0,34)	1,91 (0,31)	1,88 (0,32)	#
T4 (nmol/L)	134,0 (23,8)	131,1 (29,4)	132,5 (26,3)	#
TSH (mIU/L)	3,82 (2,62)	4,33 (2,6)	4,06 (2,59)	#
AAM ( $\geq 1:400$ )	6 (24)	3 (13)	9 (19)	@
AAT ( $\geq 1:400$ )	1 (4)	0 (0)	1 (2)	@
Cintilografia:				
- nódulo frio	16 (64)	16 (69,5)	32 (67)	@
- nódulo morno	9 (36)	7 (30)	16 (33)	@
Ecografia:				
. Conteúdo interno:				
- nódulo sólido	19 (76)	13 (56,5)	32 (67)	@
- nódulo misto	6 (24)	10 (43,5)	16 (33)	@
. Calcificações	11 (44)	12 (52)	23 (48)	@
. Halo periférico	15 (60)	8 (35)	23 (48)	@
. Outros nódulos	8 (32)	7 (30)	15 (31)	@
Dose da medicação:				
- 200 µg/dia	19 (76)	15 (65)	34 (71)	@
- 250 µg/dia	6 (24)	8 (35)	14 (29)	@

@ = Valores são número de casos e em parênteses as porcentagens.

# = Valores são médias e entre parênteses o desvio padrão.

Na amostra, apenas 2 pacientes eram do sexo masculino e ambos foram randomizados para o GP. A idade dos pacientes variou entre 24 e 63 anos no GT e entre 23 e 55 anos no GP. A duração do nódulo tireoideano, isto é, o período de tempo decorrido desde a primeira vez em que ele foi percebido pelo paciente, variou de 2 meses a 20 anos em ambos os grupos; a tabela 2 mostra a frequência dos casos de nódulos tireoideanos observada em diferentes intervalos de tempo de duração nos pacientes do GT e do GP.

**TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS CASOS DE NÓDULOS TIREOIDEANOS EM DIFERENTES INTERVALOS DE TEMPO DE DURAÇÃO EM AMBOS OS GRUPOS DE TRATAMENTO**

INTERVALOS DE  DURAÇÃO		FREQUÊNCIA DE CASOS					
		GT (N = 25) n    %		GP (N = 23) n    %		TOTAL (N = 48) n    %	
<	1 ANO	5	(20)	8	(35)	13	(27)
1 a	5 ANOS	10	(40)	10	(43)	20	(42)
6 a	10 ANOS	3	(12)	1	(5)	4	(8)
>	10 ANOS	7	(28)	4	(17)	11	(23)

Cerca de 30% dos pacientes da amostra total eram assintomáticos; as queixas mais frequentemente associadas com o bócio nodular foram, em ordem decrescente: dispnéia ou "sufocação", odinofagia ou disfagia, dor sobre o nódulo, tosse e rouquidão. Entre os 34 pacientes que apresentavam algum tipo de sintoma (19 do GT e 15 do GP), 62% relataram melhora após 1 ano de acompanhamento, 12 (63%) do GT e 9 (60%) do GP. No GT, 13 nódulos (52%) localizavam-se no lobo direito e 12 (48%) no lobo esquerdo da tireóide; no GP, 14 (61%) localizavam-se no lobo direito, 8 (35%) no lobo esquerdo e apenas 1 (4%) no istmo. Com relação aos pacientes com títulos positivos de AAM, as titulações encontradas foram de 1:400 em 3 casos, 1:1600 em 4 casos, 1:6400 em 1 caso e 1:25600 em 1 caso.

Os grupos foram similares com relação a sexo, idade, história familiar (HMF) e epidemiologia para bócio, níveis séricos de T3, presença de anticorpos antitireoideanos,



características clínicas e classificação cintilográfica dos nódulos. No exame ecográfico, os grupos foram similares com relação ao conteúdo interno da lesão nodular, à presença de outros nódulos e à ocorrência de calcificações, sendo a única diferença significativa encontrada entre eles a presença de halo periférico nos nódulos do GT numa frequência maior do que no GP ( $p < 0,05$ ).

A dose supressiva média empregada nos pacientes que fizeram uso de levotiroxina no estudo foi de  $3,42 \pm 0,39 \mu\text{g/kg/dia}$ , sendo que ela variou entre 2,63 a  $4,34 \mu\text{g/kg/dia}$ . Nenhum efeito colateral importante relacionado com o uso da levotiroxina foi relatado durante este ensaio clínico.

Os dados clínicos e de exames complementares que foram acompanhados sequencialmente durante as consultas, são demonstrados na tabela 3.

**TABELA 3 - DADOS CLÍNICOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES ACOMPANHADOS SEQUENCIALMENTE NOS PACIENTES DO GRUPO PLACEBO E DO GRUPO LEVOTIROXINA**

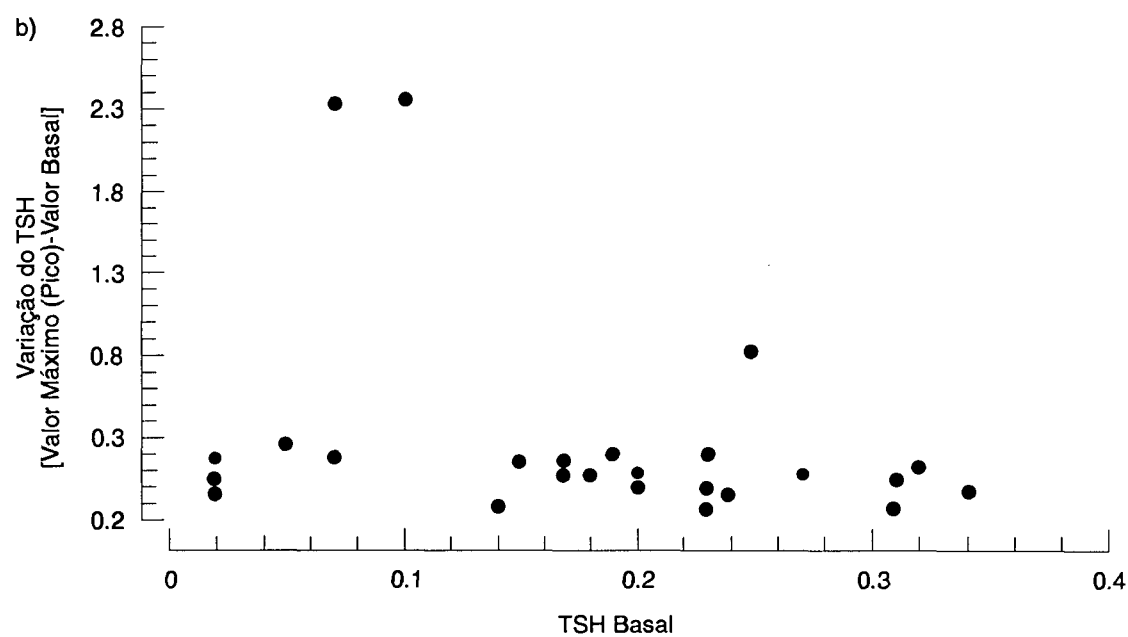
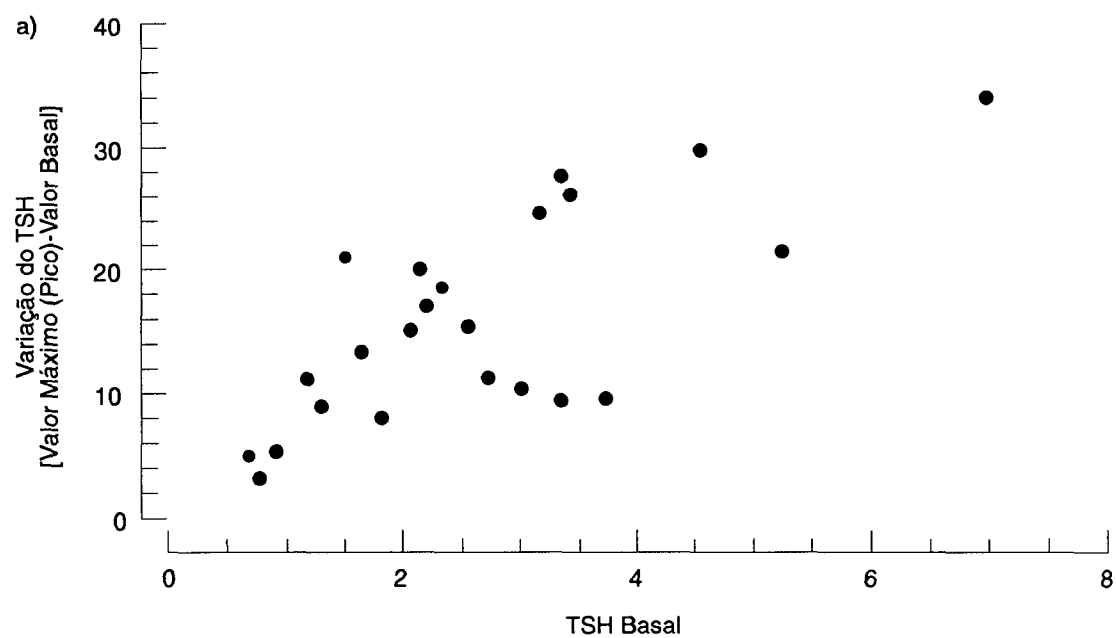
	LEVOTIROXINA (N = 25)				PLACEBO (N = 23)			
	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m
Pressão sistólica	121,6 (15,9)	118,0 (11,9)	115,6 (16,0)	118,2 (22,4)	125,0 (19,2)	126,0 (25,8)	118,9 (16,7)	117,6 (18,0)
Pressão diastólica	78,8 (11,3)	78,6 (8,1)	76,6 (10,1)	78,4 (9,0)	85,0 (12,2)	84,1 (14,7)	81,0 (12,6)	79,5 (10,5)
Frequência cardíaca	78,1 (11,4)	81,0 (11,9)	77,8 (12,8)	76,8 (12,9)	82,2 (10,6)	79,4 (14,0)	76,1 (8,7)	80,2 (12,6)
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	25,98 (5,8)	25,75 (5,2)	25,67 (4,7)	25,86 (5,1)	26,26 (4,9)	26,29 (4,8)	26,32 (4,8)	26,26 (4,7)
T4 (nmol/L)	134,0 (23,8)	187,6 (33,7)	201,5 (49,9)	182,2 (52,5)	131,1 (29,4)	130,4 (28,2)	130,3 (29,5)	125,3 (31,5)
TSH (mIU/L) basal:	3,82 (2,62)	0,46 (0,79)	0,17 (0,09)	0,25 (0,4)	4,33 (2,6)	2,02 (1,75)	2,62 (1,52)	1,88 (0,99)
pico - basal: (prova do TRH)			0,28 (0,64)				15,87 (8,29)	
Tireoglobulina (ng/ml)	125,17 (129,3)	56,78 (83,5)	25,98 (33,5)	39,22 (33,4)	122,14 (84,1)	72,20 (69,2)	50,24 (53,9)	65,07 (93,4)

Valores são média e entre parênteses o desvio padrão.

Os valores médios da pressão arterial, frequência cardíaca e do índice de massa corporal (IMC) não se alteraram significativamente durante o período de acompanhamento nos dois grupos do estudo, assim como não se verificaram diferenças significativas entre os grupos com relação a estes parâmetros. Antes do tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes do GT e do GP com relação a média dos níveis séricos de T4, TSH e tireoglobulina.

Durante o seguimento, ocorreu uma diferença importante nos níveis séricos médios de T4 entre os pacientes do GT e aqueles do GP ( $p < 0,001$ ). Nos pacientes do GT, os níveis médios de T4 pré-tratamento (134 nmol/L) foram significativamente mais baixos do que os níveis médios pós-tratamento ( $p < 0,001$ ), enquanto que no GP não se observou diferença significativa nos níveis médios de T4 pré e pós-tratamento. Em adição, os níveis séricos médios de TSH em cada uma das consultas realizadas durante o tratamento e a média de sua variação na prova do TRH [valor máximo (pico) - valor basal] também foram significativamente diferentes entre os dois grupos do estudo ( $p < 0,001$ ), com os valores mais baixos e a ausência de resposta ao TRH no GT demonstrando supressão hipofisária pela levotiroxina. Nenhum paciente do GP teve resposta considerada suprimida na prova do TRH; por outro lado, em dois casos do GT a resposta na prova do TRH foi maior do que 2 mIU/L (2,32 e 2,36 mIU/L), sendo que o nível de TSH basal nestes dois pacientes era de 0,07 e 0,1 mIU/L respectivamente. O maior valor de TSH basal encontrado na prova do TRH dos pacientes do GT foi de 0,34 mIU/L, enquanto o menor valor basal no GP foi de 0,70 mIU/L. O coeficiente de correlação entre os níveis basais de TSH com suas variações na prova do TRH foi de 0,73 no GP e próximo de 0 no GT (figura 1).

**FIGURA 1 - DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS RESULTADOS DO TSH BASAL E DE SUA VARIAÇÃO NA PROVA DO TRH [VALOR MÁXIMO (PICO)-VALOR BASAL].**  
**a) NO GRUPO PLACEBO;**  
**b) NO GRUPO LEVOTIROXINA.**



Os níveis séricos de tireoglobulina não exibiram um padrão uniforme durante o período de acompanhamento. A análise feita nas consultas de 3 e 12 meses pós-tratamento, não demonstrou diferença significativa nas médias dos níveis de tireoglobulina entre os GT e GP, porém na consulta de 6 meses o GT exibiu valores médios que foram significativamente mais baixos do que aqueles do GP ( $p < 0,05$ ). Os coeficientes de variação das dosagens de tireoglobulina oscilaram entre 69% e 147%. Comparando-se as concentrações médias de tireoglobulina nas consultas de 3, 6 e 12 meses pós-tratamento com aquelas da consulta inicial, notou-se uma queda significativa nos valores tanto no GT como no GP ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 4 são apresentadas as médias dos volumes dos nódulos tireoideanos avaliados sequencialmente pela palpação clínica e pelo exame ecográfico nos dois grupos de tratamento.

**TABELA 4 - MÉDIAS DOS VOLUMES DOS NÓDULOS TIREOIDEANOS OBTIDAS PELA AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOGRÁFICA NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

VOLUME DO NÓDULO	LEVOTIROXINA (N = 25)				PLACEBO (N = 23)			
	0	3m	6m	12m	0	3m	6m	12m
Palpação (cm <sup>2</sup> )	14,04 (9,3)	11,80 (9,1)	10,62 (8,7)	10,53 (7,4)	9,64 (5,4)	9,58 (6,1)	9,54 (5,6)	10,04 (6,3)
Ecografia (ml)	14,10 (12,3)		11,80 (9,6)	13,52 (10,2)	12,76 (12,1)		15,07 (14,6)	15,20 (15,5)

Pela avaliação ecográfica, o volume do nódulo tireoideano foi semelhante nos dois grupos antes do início do tratamento. A redução da média dos volumes dos nódulos do GT foi significativa após 6 meses de tratamento ( $p < 0,05$ ), porém não foi significativa na análise ecográfica final feita após 12 meses de tratamento. Por outro lado, houve um aumento significativo na média dos volumes dos nódulos do GP tanto na avaliação ecográfica de 6 meses como na de 12 meses após o início do tratamento ( $p < 0,05$ ).

De modo similar, as médias dos volumes nodulares obtidas pela avaliação clínica não foram significativamente diferentes entre os grupos antes do início do tratamento. No GP, também não foram significativas as diferenças nas médias dos volumes nodulares das consultas pós-tratamento, comparadas com os valores da consulta inicial. Entretanto, no GT foi observada uma diminuição significativa das médias dos volumes nodulares em todas as três consultas pós-tratamento quando comparados com os valores obtidos na avaliação clínica inicial ( $p < 0,01$ ).

A tabela 5 resume os resultados ecográficos encontrados com relação ao volume dos nódulos, separando os pacientes que tiveram resposta positiva, isto é, aqueles cujos nódulos diminuíram de volume após 1 ano de seguimento, dos pacientes cuja resposta foi negativa, analisando-se em seguida a qual grupo de tratamento cada um deles pertencia. Da amostra total, 40% dos nódulos diminuíram de volume, 44% no GT e 35% no GP. O cálculo do risco relativo (RR) demonstrou que as probabilidades de redução do nódulo para 6 e 12 meses de tratamento foram, respectivamente, 38% e 26% maiores no GT do que no GP, entretanto este resultado não foi significativo, já que é possível que estas probabilidades encontradas sejam apenas casuais.

**TABELA 5 - ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO VOLUME DOS NÓDULOS DE TIREÓIDE PELAS ECOGRAFIAS SEQUENCIAIS NOS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

VOLUME DO NÓDULO	LEVOTIROXINA (N = 25)		PLACEBO (N = 23)		TOTAL (N = 48)	
	6m	12m	6m	12m	6m	12m
AUMENTOU	10 (40)	14 (56)	13 (56,5)	15 (65)	23 (48)	29 (60)
DIMINUIU	15 (60)	11 (44)	10 (43,5)	8 (35)	25 (52)	19 (40)

Valores entre parênteses são porcentagens.

A mesma análise foi feita considerando-se o critério clínico de redução ou aumento do volume nodular, e os resultados obtidos estão sumariados na tabela 6. Da amostra total, 69% dos nódulos diminuíram após 1 ano de acompanhamento, 84% no GT e 52% no GP. Neste critério, o RR calculado para 3 e 6 meses de tratamento foi de 1,23 e 1,35 respectivamente (não significativos); todavia, na avaliação de 12 meses o RR foi de 1,56 (intervalo de confiança: 1,06-2,29), demonstrando que os pacientes do GT apresentavam uma probabilidade de redução do volume nodular 56% maior do que os pacientes do GP.

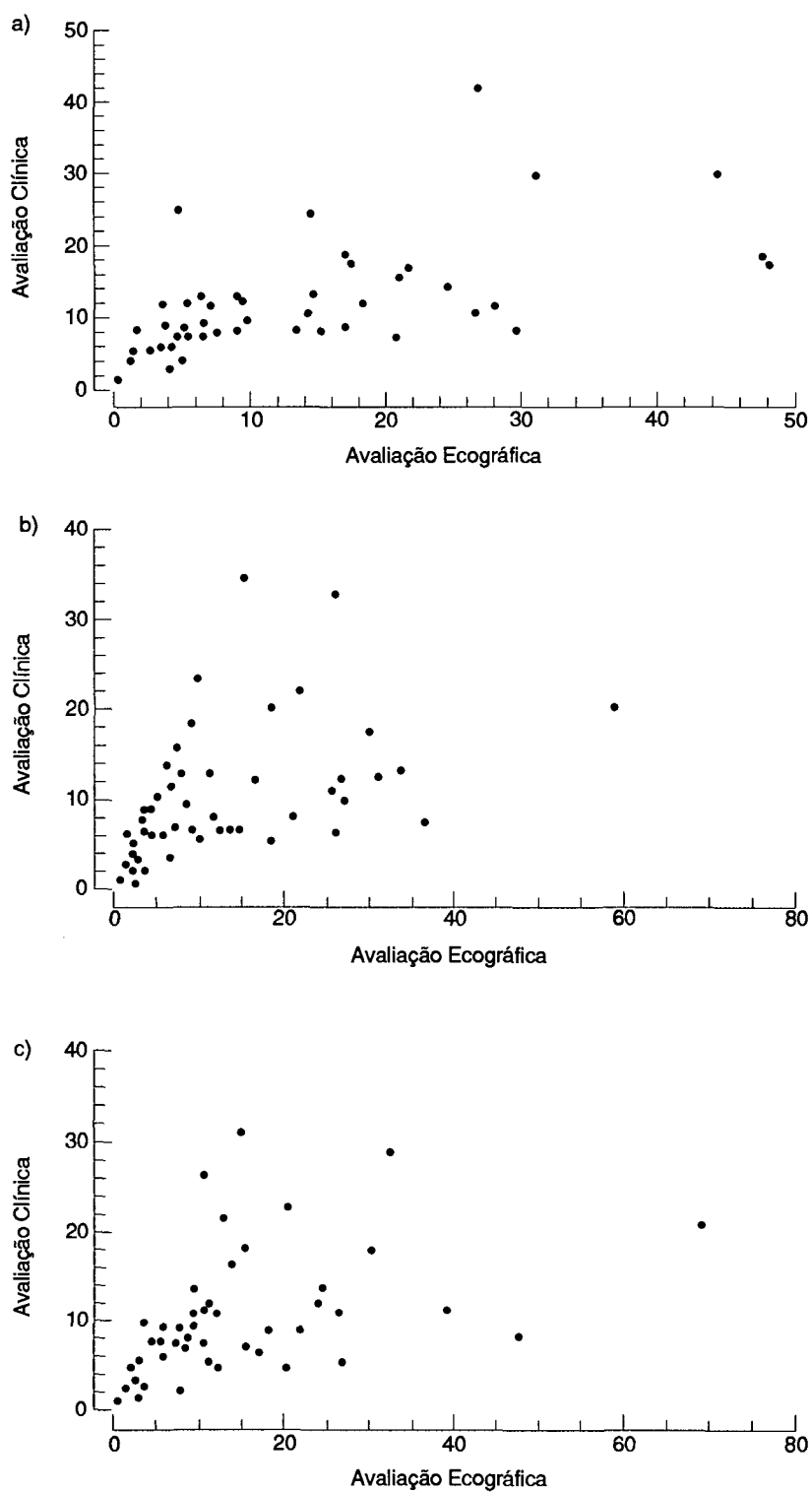
**TABELA 6 - ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO VOLUME DOS NÓDULOS DE TIREÓIDE PELAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS SEQUENCIAIS NOS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

VOLUME DO NÓDULO	LEVOTIROXINA (N = 25)			PLACEBO (N = 23)			TOTAL (N = 48)		
	3m	6m	12m	3m	6m	12m	3m	6m	12m
AUMENTOU	5 (20)	4 (16)	4 (16)	8 (35)	9 (39)	11 (48)	13 (27)	11 (23)	15 (31)
DIMINUIU	20 (80)	21 (84)	21 (84)	15 (65)	14 (61)	12 (52)	35 (73)	37 (77)	33 (69)

Valores entre parênteses são porcentagens.

O coeficiente de correlação entre os resultados obtidos pela avaliação clínica e aqueles obtidos através da avaliação ecográfica foi de 0,59 na consulta inicial, 0,45 após 6 meses de tratamento e 0,43 na avaliação de 12 meses. Os baixos valores desses coeficientes demonstram que não houve correlação entre estas variáveis em nenhum momento do ensaio clínico (figura 2).

**FIGURA 2 - DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA COM RELAÇÃO AO VOLUME NODULAR OBTIDOS NA:**  
**a) CONSULTA INICIAL;**  
**b) CONSULTA REALIZADA APÓS 6 MESES DE TRATAMENTO;**  
**c) CONSULTA REALIZADA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO.**



Na tabela 7 são apresentados os intervalos percentuais de redução e de aumento do volume nodular avaliados clínica e ecograficamente, após 6 e 12 meses de acompanhamento nos dois grupos de tratamento.

**TABELA 7 - MUDANÇA PERCENTUAL NOS NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM E AUMENTARAM E VOLUME APÓS 6 MESES E 12 MESES DE ACOMPANHAMENTO NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

MUDANÇA  PERCENTUAL	6 MESES				12 MESES			
	NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM		NÓDULOS QUE AUMENTARAM		NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM		NÓDULOS QUE AUMENTARAM	
	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA</b>								
< 10%	2	4	1	3	4	3	2	3
10 a 20%	4	2	3	3	4	3	1	2
21 a 30%	5	3	0	0	3	1	0	3
31 a 40%	3	2	0	0	5	3	1	1
41 a 50%	2	3	0	0	1	1	0	0
> 50%	5	0	0	3	4	1	0	2
TOTAL	21	14	4	9	21	12	4	11
<b>AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA</b>								
< 10%	0	2	4	2	2	2	3	3
10 a 20%	5	5	2	2	2	3	5	1
21 a 30%	4	0	0	3	2	0	0	4
31 a 40%	2	2	2	1	1	2	1	2
41 a 50%	2	1	0	1	4	0	0	1
> 50%	2	0	2	4	0	1	5	4
TOTAL	15	10	10	13	11	8	14	15

Na tabela 8 são apresentadas as médias dos percentuais de variação do volume nodular no subgrupo dos nódulos que aumentaram e no subgrupo dos nódulos que diminuíram de tamanho após 6 e 12 meses de tratamento no GT e no GP.



**TABELA 8 - MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE VARIAÇÃO DO VOLUME NODULAR NO SUBGRUPO DOS NÓDULOS QUE AUMENTARAM E NO SUBGRUPO DOS NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM DE TAMANHO APÓS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

	VARIAÇÕES PERCENTUAIS MÉDIAS (VPM)							
	6 MESES				12 MESES			
	NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM		NÓDULOS QUE AUMENTARAM		NÓDULOS QUE DIMINUÍRAM		NÓDULOS QUE AUMENTARAM	
	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
<b>AValiação CLÍNICA</b>	33	21	9	27	30	25	15	35
<b>AValiação ECOGRÁFICA</b>	29	15	25	68	26	20	46*	64

\* variação percentual média excluindo um caso em que o aumento percentual do nódulo foi de 400% (vpm com este caso incluído: 71).

Na tentativa de encontrar alguma variável que pudesse prever e/ou influenciar a evolução dos nódulos tireoideanos, determinando quais apresentariam maior probabilidade de diminuir de tamanho, alguns parâmetros clínicos e bioquímicos foram correlacionados com os resultados finais obtidos na avaliação ecográfica. A principal variável analisada foi a tireoglobulina; não houve relação de dependência quando se tentou prognosticar uma redução no volume ecográfico final dos nódulos de tireóide com a queda nos níveis séricos de tireoglobulina após 3 meses de tratamento (tabela 9).

**TABELA 9 - ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS SÉRICOS DE TIREOGLOBULINA APÓS 3 MESES DE TRATAMENTO E CORRELAÇÃO COM OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

TIREOGLOBULINA APÓS 3 MESES DE TRATAMENTO	NÓDULO (ECOGRAFIA)@				VOLUME	
	AUMENTOU		DIMINUIU		NODULAR#	
	GT	GP	GT	GP	GT	GP
AUMENTOU	1	3	1	1	17,79 (3,66)	12,29 (12,61)
DIMINUIU	13	12	10	7	13,15 (10,59)	15,81 (16,29)

@ algarismos representam número de pacientes em cada categoria.

# valores são médias e entre parênteses o desvio padrão.

Em adição, tentou-se correlacionar os níveis séricos médios sequenciais de tireoglobulina com as duas categorias de resultados ecográficos finais do volume nodular (aumentou/diminuiu) em ambos os grupos de tratamento, e novamente não houve evidência de dependência entre as variáveis analisadas (tabela 10). Quando as variações percentuais da tireoglobulina nas consultas de 3, 6 e 12 meses foram comparadas com as variações percentuais do volume nodular nestas consultas, os baixos valores dos coeficientes de correlação encontrados mais uma vez indicaram que a diminuição da tireoglobulina não se correlacionou com a diminuição do volume nodular.

**TABELA 10 - ANÁLISE SEQUENCIAL DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE TIREOGLOBULINA E CORRELAÇÃO COM OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

VOLUME DO NÓDULO NA ECOGRAFIA	TIREOGLOBULINA (ng/ml)							
	0		3m		6m		12m	
	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
AUMENTOU	133,10 (160,7)	117,61 (89,2)	61,22 (107,6)	79,50 (77,3)	27,74 (42,8)	57,54 (65,5)	34,52 (31,14)	73,43 (117,0)
DIMINUIU	119,00 (94,5)	141,33 (76,4)	54,62 (51,9)	66,92 (57,3)	24,80 (21,9)	41,88 (27,9)	45,21 (37,99)	56,62 (37,36)

Valores são médias e entre parênteses o desvio padrão.

A segunda variável estudada foi a duração do nódulo; após estratificação dos pacientes em diferentes intervalos de tempo, não se observou diferença significativa entre os nódulos que regrediram e os que não regrediram de tamanho pela avaliação ecográfica nos dois grupos de tratamento (tabela 11).

**TABELA 11 - CORRELAÇÃO ENTRE A DURAÇÃO DO NÓDULO E OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

DURAÇÃO DO NÓDULO (anos)	NÓDULO (ECOGRAFIA)				TOTAL
	AUMENTOU		DIMINUIU		
	GT	GP	GT	GP	
< 1	2	6	3	2	13
1 a 5	5	8	5	2	20
6 a 10	3	0	0	1	4
> 10	4	1	3	3	11
TOTAL	14	15	11	8	48

A terceira variável correlacionada com os resultados ecográficos finais foi o volume nodular inicial. A média dos volumes nodulares pré-tratamento nos pacientes cujos nódulos diminuíram de tamanho após 6 e 12 meses de tratamento, não foram significativamente diferentes das médias encontradas nos pacientes cujos nódulos aumentaram de tamanho, tanto no GT como no GP.

Finalmente, a característica cintilográfica dos nódulos foi a última variável correlacionada com os resultados ecográficos finais. Nos pacientes do GP, não foi verificada uma relação de dependência entre os tipos cintilográficos de nódulos (frios e mornos) com os resultados ecográficos finais. Entretanto, os nódulos frios do GT demonstraram uma relação de dependência com os resultados obtidos; enquanto 10 (62,5%) dos 16 nódulos frios regrediram de volume no GT, somente 1 (11,1%) de 9 nódulos mornos exibiram esta mesma resposta neste grupo ( $p < 0,05$ ). Estes dados são apresentados na tabela 12.

**TABELA 12 - CORRELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CINTILOGRÁFICAS DOS NÓDULOS E OS RESULTADOS ECOGRÁFICOS FINAIS NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

CARACTERÍSTICA CINTILOGRÁFICA DOS NÓDULOS	NÓDULO (ECOGRAFIA)			
	AUMENTOU		DIMINUIU	
	GT	GP	GT	GP
FRIO	6	10	10	6
MORNO	8	5	1	2

Devido ao encontro desta relação de dependência entre nódulos frios e resultados ecográficos finais, procurou-se determinar se a exclusão dos nódulos mornos da amostra total (9 no GT e 7 no GP) levaria a alguma mudança nas conclusões das análises estatísticas, principalmente quanto a comparação dos resultados finais pelos critérios clínico e ecográfico entre os dois grupos de tratamento. Não houve diferença significativa entre o GT e o GP nos critérios avaliados, quando somente os nódulos frios foram considerados.

Ao terminar o período de acompanhamento, os pacientes foram indagados sobre a impressão deles quanto ao resultado do tratamento, com três possibilidades de resposta: nódulo permaneceu igual, cresceu ou diminuiu. Da amostra total, 21 pacientes (44%) acharam que houve diminuição do nódulo após 1 ano de acompanhamento, sendo que desses, 11 tomaram levotiroxina e 10 usaram placebo; 22 pacientes (46%) não notaram diferença no tamanho do nódulo - 12 do GT e 10 do GP - e apenas 5 pacientes (10%) tiveram a impressão

de que o nódulo cresceu - 2 do GT e 3 do GP. A tabela 13 compara as impressões clínicas dos pacientes com os resultados finais obtidos pela avaliação clínica e ecográfica, em ambos os grupos de tratamento.

**TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE A IMPRESSÃO CLÍNICA FINAL DOS PACIENTES E OS RESULTADOS FINAIS OBTIDOS PELA AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOGRÁFICA NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO**

RESULTADO FINAL	IMPRESSÃO CLÍNICA DO PACIENTE					
	CRESCEU		DIMINUIU		IGUAL	
	GT	GP	GT	GP	GT	GP
<b>CLÍNICA</b>						
AUMENTOU	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	3 (30%)	4 (33,3%)	5 (50%)
DIMINUIU	2 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	7 (70%)	8 (66,7%)	5 (50%)
<b>ECOGRAFIA</b>						
AUMENTOU	2 (100%)	2 (66,7%)	5 (45,5%)	6 (40%)	7 (58,3%)	7 (70%)
DIMINUIU	0 (0%)	1 (33,3%)	6 (54,5%)	4 (60%)	5 (41,7%)	3 (30%)

## **DISCUSSÃO**

## DISCUSSÃO

Embora o uso terapêutico dos hormônios tireoideanos tenha completado 100 anos nesta década, vários aspectos relacionados às suas aplicações clínicas, particularmente como terapia supressiva, continuam motivando o aparecimento de artigos na literatura médica (EDMONDS, 1992; ROSS, 1992; SMITH, GHARIB, 1991) e gerando debates em congressos (KOUTRAS, 1992).

A terapia supressiva tem sido empregada com o objetivo de distinguir os nódulos benignos dos nódulos malignos (BLUM, ROTHSCILD, 1980; GREENSPAN, 1974), prevenir o aparecimento de nódulos em pacientes expostos à radiação (DEGROOT, 1989; FOGELFELD et al., 1989), evitar o reaparecimento de nódulos em pacientes submetidos à tireoidectomia (BERGFELT, RISHOLM, 1963; LARSEN, INGBAR, 1992) e bloquear qualquer liberação de TSH após tireoidectomia total em pacientes com carcinomas diferenciados de tireóide (CLARK, DUH, 1991). No entanto, o emprego da levotiroxina objetivando a redução de nódulos tireoideanos benignos, a fim de evitar cirurgias desnecessárias, tem sido uma das principais causas de controvérsias entre todas as indicações do tratamento supressivo. A razão para tanta controvérsia é a enorme variação nos resultados relatados de diferentes séries nestes últimos 40 anos de uso contínuo dos hormônios tireoideanos (tabela 13).



**TABELA 14 - RESPOSTA AO TRATAMENTO SUPRESSIVO COM HORMÔNIO TIREOIDEANO EM PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE (ADAPTADO DE ASHCRAFT E VAN HERLE, 1981b; GHARIB E GOELLNER, 1988; ROSS, 1992)**

REFERÊNCIAS	NÚMERO DE PACIENTES	DUPLO-CEGO RANDOMIZADO COM CONTROLE	DIAGNÓSTICO DO NÓDULO (%)	SUPRESSÃO DO TSH CONFIRMADA	NÓDULOS REDUZIDOS (GT) (%)	NÓDULOS REDUZIDOS (GP) (%)	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (em meses)
ASTWOOD, CASSIDY, AURBACH (1960)	115	Não	2	Não	69	--	<6 a >24
SCHNEEBERG et al. (1962)	80	Não	24	Não	35	--	1 a 40
SHIMAKA, SOKAL (1974)	110	Não	25	Não	61	--	7
GREENSPAN (1974)	82	Não	36	Não	68	--	3 a 6
THOMAS et al. (1976)	65#	Não	25	Não	31	--	mín. 6
GERSHENGORN et al. (1977)	25	Não	88*	Não	20	--	2 a 6
LIECHTY et al. (1977)	32#	Não	100**	Não	9	--	≤6
BLUM, ROTHSCHILD (1980)	83#	Não	48	Não	68	--	3
GETAZ et al. (1980)	85	Não	25*	Não	88	--	6
RAMACCIOTTI et al. (1984)	186	Não	74*	Sim (44%)	23	--	3
GHARIB et al. (1987)	53#	Sim (28)##	100**	Sim	50@	60	6
RAZACK et al. (1988)	431	Não	33	Não	38	--	6 a 24
MORITA et al. (1989)	49#	Não	100**	Sim	37	--	3
CHEUNG et al. (1989)	74#	Sim (37)##	3*	Sim	38@	35	6 a 36
BERGHOUT et al. (1990)	78	Sim (52)##	100**	Sim	NR@@	NR	9
CELANI et al. (1990)	122#	Não	100**	Sim	75	--	6 a 12
SPILIOTIS et al. (1991)	149#	Não	100**	Não	53	--	NR
REVERTER et al. (1992)	40#	Sim (20)##	100**	Sim	20@	15	8 a 12
PRESENTE SÉRIE (1993)	48#	Sim (25)##	100**	Sim	44@	35	12
TOTAL	1907				46	36	

NR = dado não disponível no artigo; mín.: mínimo.

# = inclui apenas pacientes com nódulos solitários de tireóide.

## = pacientes que tomaram levotiroxina no ensaio clínico.

\* = porcentagem indica resultados histológicos, nos outros pacientes foi realizada PAAF.

\*\* = porcentagem indica resultados pela PAAF, sem confirmação histológica.

@ = mudança no tamanho do nódulo não foi significativamente diferente da do grupo placebo.

@@ = mudança no tamanho do nódulo foi significativamente diferente da do grupo placebo.

Existem alguns aspectos que justificam a grande discrepância entre os resultados obtidos no tratamento supressivo dos bócio nodulares. Em alguns estudos, não foram categorizadas as diferentes etiologias e características dos bócios e a análise conjunta das respostas finais acaba por fornecer uma idéia falsa sobre a eficácia da medicação; nos estudos em que a análise foi feita separadamente, as taxas de resposta dos nódulos solitários têm sido inferiores aquelas dos bócios difusos e multinodulares (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981b; ROSS, 1992).

Adicionalmente, os modelos de estudo não são uniformes, com variações na dose e no tipo da medicação empregada (ASTWOOD, CASSIDY, AURBACH, 1960; GHARIB et al., 1987; SHIMAOKA, SOKAL, 1974), no método de avaliação do tamanho do nódulo (CHEUNG et al., 1989; SPILIOTIS et al., 1991), na duração da terapia e nos critérios de supressão e de resposta ao tratamento (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981b). Além disso, poucos são os modelos randomizados, cegos e controlados com grupo placebo; neste sentido, os conhecimentos adquiridos no campo da epidemiologia clínica têm demonstrado a importância de se empregar os chamados **ensaios clínicos (ou experimentais)** para uma adequada avaliação dos efeitos de determinado tratamento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1989). Estes critérios foram empregados em alguns poucos estudos apenas nos últimos 6 anos, e até este momento não se atingiu um consenso sobre o verdadeiro papel do tratamento supressivo dos nódulos de tireóide (BERGHOUT et al., 1990; CHEUNG et al., 1989; GHARIB et al., 1987; REVERTER et al., 1992).

Em virtude disso, decidimos realizar em nosso meio um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com grupo placebo, no qual procuramos avaliar uma população relativamente homogênea de pacientes com bócio nodulares, estabelecendo previamente a dose e o tipo de medicação a ser utilizada, a duração e os critérios de resposta ao tratamento, comprovando a supressão do TSH e medindo o tamanho dos nódulos por método propedêutico acurado. O objetivo principal era buscar a nossa resposta para esta antiga indagação: a levotiroxina é eficaz em reduzir

o tamanho de nódulos tireoideanos clinicamente solitários? Ao lado deste objetivo principal, procuramos abordar certas questões polêmicas relacionadas com o tratamento supressivo da tireóide, como também alguns aspectos sobre o manejo diagnóstico dos bócios nodulares.

A nossa amostra foi similar a de outros ensaios experimentais quanto a idade média dos pacientes, predominância de indivíduos do sexo feminino e duração do nódulo tireoideano (BERGHOUT et al., 1990; CHEUNG et al., 1989; GHARIB et al., 1987). Crescimento recente do nódulo foi referido por 25% dos nossos pacientes, ao passo que 70% do grupo apresentava alguma queixa relacionada ao nódulo antes do início do estudo. Dos pacientes sintomáticos, 62% relataram melhora após 1 ano de acompanhamento, e curiosamente, as taxas de melhora foram similares no GT e no GP; o efeito Hawthorne - a tendência das pessoas melhorarem quando participam de ensaios clínicos, apenas pela atenção especial dedicada a elas (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1989) - pode ser uma explicação para este achado. MAZZAFERRI (1992) enfatizou recentemente que o rápido crescimento de um nódulo e sintomas de invasão ou compressão de estruturas do pescoço deveriam ser mais valorizados, pois eles aumentam a suspeita clínica para uma doença nodular maligna. Contudo, nossos achados demonstram que crescimento recente e queixas locais freqüentemente são relatadas em pacientes com nódulos benignos, e se usados isoladamente, têm pouca especificidade no diagnóstico diferencial dos bócios nodulares.

A incidência de AAM na nossa série de bócios nodulares (19%) foi maior do que a relatada em nosso meio, cuja taxa oscila em torno de 8% (MEDEIROS-NETO, KNOBEL, ULHOA-CINTRA, 1977). Conquanto a citologia tenha feito diagnóstico de "bócio colóide" em todas as PAAF realizadas neste subgrupo de pacientes, não podemos afastar a possibilidade de que pelo menos alguns dos nossos casos - particularmente aqueles com títulos altos de AAM - estejam relacionados com a apresentação clínica de tireoidite de Hashimoto (KLONOFF, GREENSPAN, 1982; MACIEL, 1992).

Numa análise à parte destes pacientes, verificamos que seis fizeram uso de levotiroxina e em quatro houve redução ecográfica do volume nodular; de modo oposto, observou-se um aumento do nódulo nos três pacientes deste subgrupo que tomaram placebo. Apesar do número de pacientes com AAM positivos ser pequeno para permitir conclusões definitivas e da citologia não ter confirmado nossa suspeita clínica, os resultados obtidos com o tratamento vêm fortalecer nossa hipótese diagnóstica, uma vez que os nódulos resultantes de tireoidite de Hashimoto parecem responder melhor a terapêutica supressiva (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981b).

A dose supressiva média (3,42  $\mu\text{g/kg/dia}$ ) encontrada no nosso ensaio, foi sensivelmente superior a dose média de 2,82  $\mu\text{g/kg/dia}$ , que segundo REVERTER et al. (1992), é a ideal para obter supressão hipofisária do TSH sem o desenvolvimento de hipertireoidismo. A razão desta dosagem maior foi a necessidade de assegurarmos que os pacientes em uso de levotiroxina estariam suprimidos durante todo o acompanhamento, sem a quebra do modelo duplo-cego do estudo. Ao mesmo tempo, procuramos estipular uma dose que permitisse aos pacientes tomar os comprimidos inteiros, sem necessidade de reparti-los, com isto evitando erros de dosagem e facilitando a aderência deles ao tratamento. Neste último aspecto, algumas evidências sugerem que nossos pacientes tomaram a medicação com regularidade; ocorreu evolutivamente um aumento significativo nos níveis séricos médios de T4 e uma redução significativa nos níveis séricos médios de TSH no GT, enquanto no GP não foram observadas estas mudanças. Os níveis séricos médios de T4 atingidos no nosso grupo de pacientes que tomou levotiroxina, foram maiores do que o valor médio de 146 nmol/L (variação: 77 - 252 nmol/L) encontrados por LEESE et al. (1992) no seu grupo de pacientes com TSH suprimido. Apesar de empregarmos uma dose mais alta de levotiroxina e das concentrações médias de T4 terem se mantido acima da faixa normal no GT, nenhum dos nossos pacientes apresentou evidências clínicas de hipertireoidismo durante o período de acompanhamento.

O uso terapêutico da levotiroxina em doses supressivas pode levar a algumas alterações funcionais no organismo, tais como elevação da frequência cardíaca,

encurtamento dos intervalos de tempo sistólico, elevação das enzimas hepáticas e da globulina ligadora de hormônios sexuais, e ativação do sistema renina-angiotensina (PETERS et al., 1991). LEESE et al. (1992) demonstraram um aumento no risco de doença cardíaca isquêmica num grupo de pacientes com menos de 65 anos. Alguns efeitos paralelos associados com o uso da levotiroxina têm sido relatados de forma isolada na literatura. GHARIB et al. (1987) observaram uma significativa redução de peso nos seus pacientes que usaram levotiroxina, enquanto BERGHOUT et al. (1990) observaram um aumento significativo na frequência cardíaca no grupo que tomou a medicação. Na nossa amostra, não ocorreram alterações significativas nestes parâmetros durante o seguimento, o mesmo sendo observado no estudo de CELANI, MARIANI e MARIANI (1990), demonstrando que sob estes aspectos a terapia com levotiroxina parece ser segura. Contudo, seus efeitos colaterais e os danos potenciais de um hipertireoidismo subclínico merecem ser investigados com atenção em estudos futuros que utilizem a medicação por um período de tempo prolongado.

Indubitavelmente, o efeito que tem causado maior preocupação e morbidade nos pacientes em tratamento crônico com levotiroxina é a redução da massa óssea, com conseqüente desenvolvimento de osteoporose e maior risco de fraturas (DIAMOND, NERY, HALES, 1991; PAUL et al., 1988; ROSS et al., 1987; TAELEMAN et al., 1990); contudo, PETERS et al. (1991) não encontraram desmineralização da coluna lombar no seu grupo de pacientes com TSH cronicamente suprimido. Em adição, LEESE et al. (1992) não foram capazes de demonstrar um número maior de fraturas ósseas em pacientes medicados com hormônio tireoideano, e RIBOT et al. (1990) sugerem que a redução na massa óssea observada pode ser transitória e reversível por nova formação de osso ao final do processo de reabsorção. Apesar destas recentes observações mais tranquilizadoras, a osteopenia é um risco potencial a ser considerado em todos os pacientes em uso crônico de levotiroxina, e em decorrência disto, alguns sugerem que durante o tratamento supressivo dos bólios nodulares, a dose da medicação seja constantemente adequada através dos níveis séricos de TSH (BARAN, BRAVERMAN, 1991; WARTOFSKY, 1991).

O recente desenvolvimento de técnicas com capacidade para detectar níveis séricos extremamente baixos de TSH (HAY, KLEE, 1988; ROSS, ARDISSON, MESKELL, 1989; SPENCER et al., 1986; SPENCER et al., 1990), tem permitido ajustes precisos nas doses supressivas sem a necessidade de se fazer a prova do TRH (BAYER, 1991; EHRMANN, SARNE, 1989; HAMBURGER, KAPLAN, 1990). HAY e KLEE (1988) demonstraram que existe uma forte correlação entre os níveis basais de TSH nestes ensaios e suas variações após injeção de TRH, tanto em indivíduos normais como em indivíduos com TSH basal suprimido.

No nosso estudo, embora tenha havido uma queda significativa dos níveis séricos médios de TSH no GT e resposta suprimida após TRH em 23 dos 25 pacientes do GT, não observamos qualquer correlação entre os níveis basais de TSH e suas variações na prova do TRH nos indivíduos deste grupo; a falta de correlação é bem exemplificada pelos dois casos do GT cuja resposta do TSH ao TRH foi maior do que 2 mIU/L, muito embora os níveis basais tenham sido de 0,07 e 0,1 mIU/L; por outro lado, houve uma boa correlação entre estes parâmetros no GP ( $r = 0,73$ ), não tendo sido observada nenhuma resposta suprimida em pacientes com TSH basal  $\geq 0,40$  mIU/L, em concordância com o trabalho realizado por HAY e KLEE (1988).

Estes resultados sugerem que em nosso meio, as dosagens de TSH pelo método imunoradiométrico (IRMA) ainda não permitem um grau confiável de correlação com os resultados na prova do TRH em pacientes submetidos à terapia supressiva, e portanto, não são capazes de substituir a prova do TRH na avaliação destes pacientes. Afora estas ponderações, todos os pacientes do GT no nosso estudo demonstraram resultados de TSH basal na prova do TRH abaixo de 0,34 mIU/L, com um valor médio no grupo de 0,17 mIU/L, demonstrando que houve uma supressão adequada durante o tratamento, porém sem bloqueio total da secreção de TSH. A relação entre o grau de supressão do TSH e os resultados obtidos com o tratamento supressivo tem sido debatidas. REGALBUTO et al. (1991) obtiveram uma redução volumétrica da glândula nos seus pacientes com bóci os difusos, sem supressão total do TSH. Por sua vez, BERGHOUT et al. (1990) observaram

que os pacientes cujos bócios diminuíram de tamanho tinham seus níveis plasmáticos de TSH mais frequentemente suprimidos do que aqueles pacientes cujos bócios não responderam à levotiroxina. BARAN e BRAVERMAN (1991) sugerem que os níveis séricos de TSH sejam mantidos no limite inferior da faixa normal ou logo abaixo dele, nos pacientes submetidos a tratamento supressivo de bócios atóxicos, a fim de evitar os riscos potenciais do uso crônico da levotiroxina sobre a massa óssea.

A possibilidade de que os níveis séricos de tireoglobulina podem prognosticar uma diminuição do volume nodular em resposta ao tratamento supressivo com levotiroxina, foi levantada por MORITA et al. (1989). Em contrapartida, BÜRGI et al. (1988) não conseguiram correlacionar as alterações séricas de tireoglobulina ocorridas durante tratamento supressivo, com as mudanças observadas no tamanho dos nódulos tireoideanos. Esta hipótese tem sido investigada em virtude de algumas evidências de que a administração de hormônio tireoideano provoca uma queda nos níveis séricos de tireoglobulina em indivíduos normais (VAN HERLE et al., 1973), conquanto isto não ocorra de maneira uniforme nos pacientes com doença nodular de tireóide (GEBEL et al., 1983; SHLOSSBERG, JACOBSON, IBBERTSON, 1979).

No nosso grupo de pacientes com nódulos solitários, 84% apresentavam níveis altos de tireoglobulina, em concordância com a porcentagem encontrada no estudo de PEZZINO et al. (1978), e um pouco maior do que a encontrada por BÜRGI et al. (1988) e por SHLOSSBERG, JACOBSON e IBBERTSON (1979). As médias dos níveis séricos de tireoglobulina estavam aumentadas na consulta inicial e não foram significativamente diferentes entre o GT e o GP. Nas avaliações subsequentes, ocorreu uma persistente queda desses valores médios para níveis um pouco acima do limite superior normal, porém isto foi observado em ambos os grupos de tratamento indistintamente e sem qualquer relação com as variações observadas no volume nodular. Somente na consulta de 6 meses foi demonstrada uma diferença significativa entre as médias dos níveis séricos de tireoglobulina do GT e do GP, mas novamente não houve diferença entre os nódulos que aumentaram e os que diminuíram de tamanho pela ecografia. Em adição, a análise dos

níveis de tireoglobulina após 3 meses de tratamento foi incapaz de prever as alterações ocorridas no volume dos nódulos ao término do estudo, em discordância com os resultados apresentados por MORITA et al. (1989).

Esta inconstância observada nos nossos resultados, talvez se deva em parte aos altos valores encontrados nos coeficientes de variação das dosagens de tireoglobulina, que oscilaram entre 69% e 147%. Outro fator que talvez justifique a falta de uniformidade nas dosagens de tireoglobulina decorre das alterações fisiopatológicas propostas por GEBEL et al. (1983), que procuram explicar o aumento dos níveis séricos de tireoglobulina em pacientes com bócio nodular; eles sugeriram que as mudanças observadas nas concentrações plasmáticas de tireoglobulina são causadas por episódios de necrose folicular em áreas com inadequado suprimento sangüíneo, acarretando oscilações espontâneas nessas concentrações numa faixa de valores muito ampla. Por outro lado, algumas áreas em crescimento de um bócio podem ter um suprimento sangüíneo satisfatório, fazendo com que nem todos os bócios liberem quantidades excessivas de tireoglobulina na circulação (BÜRGI et al., 1988); estes dados sugerem que a liberação de tireoglobulina pode ser extremamente variável entre diferentes bócios e mesmo em regiões distintas de um mesmo bócio. Sendo assim, a perda total de relação entre os níveis séricos de tireoglobulina e as mudanças observadas nos volumes nodulares dos nossos pacientes, pode ter sido provocada pela soma desses dois fatores, ou seja, uma doença que exhibe um comportamento bastante heterogêneo e pode provocar mudanças nos níveis séricos de tireoglobulina de maneira muitas vezes imprevisível, com um exame que demonstrou amplas variações nos seus resultados.

Ao contrário dessas variações que podem ocorrer nas dosagens séricas de tireoglobulina dos pacientes com bócios nodulares, a ecografia de alta resolução tem se firmado como um método útil para mensuração sequencial de nódulos tireoideanos submetidos a terapia supressiva, devido a sua excelente acurácia (JAMES, CHARBONEAU, 1985; SCHEIBLE et al., 1979; SHULKIN, SHAPIRO, 1990) e baixo coeficiente de variação (BERGHOUT et al., 1990). Com a atual disponibilidade do ultra-



som, um número cada vez maior de exames são feitos com esta finalidade, mas ainda não há um consenso quanto ao critério que deveria ser considerado como "resposta positiva". As porcentagens que vêm sendo empregadas nos diferentes estudos têm variado desde 5% a 100% de redução no tamanho do nódulo (ASHCRAFT, VAN HERLE, 1981b), enquanto alguns chegam a questionar se não seria suficiente apenas impedir o crescimento adicional do nódulo com o tratamento (CELANI, MARIANI, MARIANI, 1990; WATTS, 1987). No nosso trabalho, consideramos qualquer diminuição ecográfica do volume nodular como resposta positiva, descontando-se apenas a pequena variação da resolução do método para cada uma das medidas aferidas; subseqüentemente, categorizamos as respostas em intervalos percentuais tanto para os nódulos que reduziram como para os nódulos que aumentaram de tamanho, e finalmente fizemos à análise das médias destes percentuais em ambos os grupos de tratamento.

No nosso ensaio clínico, o volume ecográfico médio dos nódulos tireoideanos no GT (14,10 ml) e no GP (12,76 ml) foram semelhantes antes do início do tratamento. Estes valores médios iniciais foram levemente maiores do que os 10,3 ml do GT e 9,2 ml do GP encontrados por REVERTER et al. (1992), mas foram sensivelmente diferentes daqueles relatados nas séries de GHARIB et al. (1987) e de CELANI, MARIANI, MARIANI (1990), cujos volumes iniciais variaram em torno de 2,6 a 5 ml. A análise dos resultados da avaliação ecográfica realizada após 1 ano de seguimento, demonstrou que houve diminuição no volume nodular em 44% dos pacientes do GT e em 35% dos pacientes do GP, de modo que pouco mais da metade dos nódulos do GT cresceram durante o período de acompanhamento; a diferença entre os grupos não foi significativa. A média dos percentuais de redução foi de 26% no GT e de 20% no GP, sendo que nenhum nódulo do GT teve diminuição maior do que 50% em relação ao seu volume inicial.

Por outro lado, quando as médias dos volumes nodulares ecográficos das consultas pós-tratamento foram comparadas com as da consulta inicial, observou-se uma redução significativa das médias na consulta de 6 meses do GT, que não se manteve na consulta de

12 meses, ao mesmo tempo em que se observou um aumento significativo dos volumes médios em ambas as consultas do GP.

Nossos resultados se aproximam muito daqueles obtidos por BERGHOUT et al. (1990), que utilizaram este critério para análise final dos seus resultados num grupo de pacientes com bócio difusos, uni e multinodulares; eles encontraram uma diferença significativa entre os indivíduos que tomaram placebo e aqueles que tomaram levotiroxina, sendo até o momento, o único ensaio clínico controlado com placebo que demonstrou eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina. GHARIB et al. (1987) também basearam as conclusões de seu estudo no critério da redução média dos volumes nodulares. Entretanto, o emprego deste parâmetro para a avaliação final da resposta ao tratamento tem sido criticada (HAMBURGER, 1987b; REVERTER et al., 1992), pois ele não esclarece o percentual de nódulos que aumenta e que diminui de tamanho, um fator que parece fundamental para a verificação mais apropriada dos resultados. Assim, se uma pequena parcela dos nódulos de um determinado grupo exibe uma substancial redução nos seus volumes enquanto a maioria cresce de tamanho, porém de maneira discreta, a análise das médias dos volumes pode acabar provocando erros de interpretações, levando a conclusões muitas vezes incorretas. Em adição, este tipo de análise pode ocultar um possível subgrupo de nódulos responsivos ao tratamento com levotiroxina (HAMBURGER, 1987b).

Neste sentido, a queda do volume médio dos nódulos após 6 meses de tratamento nos pacientes do GT e o aumento constante do volume médio nos pacientes do GP, observados através da ecografia no nosso estudo e também no de BERGHOUT et al. (1990), favorecem a hipótese de que possa existir um subgrupo de nódulos que reduz de tamanho satisfatoriamente em resposta a levotiroxina, muito embora a maioria não seja responsiva a esta medicação (ROSS, 1992); talvez 20% a 25% dos nódulos encontrem-se nesta categoria (GORDON, 1987; HAMBURGER, 1987b). CHEUNG et al. (1989) tentaram identificar alguma variável que caracterizasse este subgrupo de nódulos "mais responsivos", correlacionando algumas características clínicas tais como idade, duração e

tamanho inicial do nódulo, e amplitude da resposta do TSH na prova do TRH com as mudanças observadas após o tratamento; infelizmente, nenhuma correlação foi encontrada entre estas variáveis, sendo que o mesmo aconteceu nas correlações feitas por CELANI, MARIANI e MARIANI (1990).

No nosso estudo foi realizada uma análise semelhante, correlacionando alguns parâmetros, tais como duração, volume inicial e características cintilográficas do nódulo, com os resultados finais obtidos. Curiosamente, a única relação de dependência que detectamos foi entre a resposta final observada nos nódulos frios e aquela observada nos nódulos mornos do GT; enquanto 10 (62,5%) dos 16 nódulos frios regrediram de volume no GT, somente 1 (11%) dos 9 nódulos mornos exibiram esta mesma resposta. SHIMAOKA e SOKAL (1974) não obtiveram respostas significativamente diferentes nos seus pacientes com relação a classificação cintilográfica dos nódulos, mas ao contrário dos nossos resultados, eles notaram uma resposta um pouco pior ao tratamento no grupo dos nódulos frios comparativamente ao grupo dos nódulos mornos. BERGHOUT et al. (1990) não encontraram relação entre os resultados do tratamento com a captação de iodo radioativo. A presença de autonomia nodular não parece explicar nossos achados, uma vez que foi realizado um teste de supressão em todos os pacientes com nódulos mornos, antecedendo a entrada deles no protocolo; assim, não conseguimos explicar o motivo para esta diferença e não sabemos se ela pode ter alguma implicação no tratamento supressivo dos nódulos de tireóide.

No nosso estudo, o volume nodular também foi avaliado pelo critério clínico. A média dos volumes foram semelhantes no GT e no GP na consulta inicial. Todavia, os resultados encontrados na sequência foram distintos dos obtidos pela avaliação ecográfica. Ao final do estudo, 84% dos nódulos do GT e 52% dos nódulos do GP haviam diminuído de tamanho, sendo que os pacientes do GT apresentavam uma probabilidade de redução do nódulo 56% maior do que os do GP; cerca de 30% de todos os nódulos haviam crescido após 1 ano. Resultados similares foram registrados na análise das médias dos volumes nodulares observados sequencialmente, tendo ocorrido uma diminuição

significativa no volume médio em todas as avaliações do GT e nenhuma alteração significativa nas consultas pós-tratamento do GP. Pelo critério clínico, a média dos percentuais de redução após 1 ano de tratamento foi de 30% no GT e de 25% no GP, sendo que em torno de 20% dos nódulos do GT diminuíram mais do que 50% em relação ao seu volume inicial. Estes resultados verificados no nosso estudo são coincidentes com algumas publicações mais antigas de estudos não controlados, cujo método de aferição do volume nodular empregado foi a palpação (ASTWOOD, CASSIDY, AURBACH, 1960; GETAZ et al., 1980; GREENSPAN, 1974). No ensaio clínico de CHEUNG et al. (1989), o critério clínico foi utilizado para avaliação dos resultados da terapia supressiva em pacientes com nódulos solitários de tireóide. Após um período de acompanhamento similar ao do nosso estudo, 51% dos nódulos do GT permaneceram inalterados, 16% diminuíram e 22% desapareceram, entre estes 4 lesões císticas, com resultados muito similares encontrados nos seus pacientes do GP.

Não há dúvida de que a ecografia é um método muito mais preciso para avaliar o tamanho da tireóide do que a palpação (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988; SPILIOTIS et al., 1991); freqüentemente, nódulos que desaparecem à palpação podem ainda ser visualizados pela ecografia (SMITH, GHARIB, 1991). Em adição, há uma pobre correlação entre as aferições clínicas e ecográficas de um nódulo; GHARIB et al. (1987) demonstraram um coeficiente de correlação linear de 0,51 entre os diâmetros máximos dos nódulos de 53 pacientes avaliados pela palpação e pela ecografia. No nosso estudo, estes valores foram de 0,59 para consulta inicial, 0,45 para consulta de 6 meses e 0,43 para consulta de 12 meses, comprovando que no nosso caso também não houve correlação entre os parâmetros clínico e ecográfico.

Afora estas considerações, como explicar a diminuição significativa no volume nodular médio dos nossos pacientes do GT demonstradas pelo critério clínico? No trabalho de GHARIB et al. (1987), foi encontrada uma diminuição volumétrica do lobo tireoideano oposto ao do nódulo nos pacientes do GT ( $1,6 \pm 0,4$  cm para  $1,5 \pm 0,3$ ), enquanto nenhuma alteração foi encontrada no GP ( $1,5 \pm 0,3$  para  $1,5 \pm 0,3$ ) ( $p = 0,06$ ).

Analisando estes dados, BERGHOUT et al. (1990) questionaram se o efeito verificado da levotiroxina não foi devido a redução do tecido tireoideano normal localizado ao redor do nódulo. Nenhuma análise estatística direcionada especificamente para este fator foi feita no nosso estudo, porém pudemos verificar que 15 pacientes (60%) do GT, tiveram uma diminuição ecográfica no volume do lobo contra-lateral ao nódulo na avaliação final, sendo que deste grupo, 8 (53%) tiveram uma redução concomitante do nódulo. Embora não seja possível comprová-la através dos nossos resultados, esta hipótese nos parece viável, pois ela demonstra que os dedos podem palpar indistintamente o nódulo e o tecido glandular normal ao seu redor, enquanto que a ecografia é capaz de distingui-los com mais acurácia.

Independente do critério utilizado para avaliação dos resultados do tratamento supressivo, de um modo geral os ensaios clínicos realizados nestes últimos anos têm demonstrado uma redução no tamanho dos nódulos dos pacientes que fizeram uso de placebo, numa proporção que varia entre 15% (REVERTER et al., 1992) e 60% (GHARIB et al., 1987). Na nossa série, 35% dos nódulos do GP diminuíram após 1 ano de acompanhamento. A razão para isto não é conhecida, mas certamente não se deve a "regressão para média" (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1989), conforme foi sugerido por GHARIB et al. (1987), pois a história natural dos nódulos solitários de tireóide mostra que a maior parte deles sofre poucas mudanças num curto período de tempo, embora eles também possam aumentar, diminuir ou até mesmo desaparecer em pouco tempo (MAZZAFERRI, 1993).

Nossos resultados demonstram que a levotiroxina não foi diferente do placebo em reduzir o tamanho de nódulos tireoideanos clinicamente solitários, após 1 ano de tratamento. A explicação para este fato pode ser encontrada nos conhecimentos atuais sobre a complexa gama de fatores envolvidos no crescimento das células foliculares da tireóide, questionando a lógica tradicional do tratamento supressivo com levotiroxina, sugerida há exatos 40 anos por GREER e ASTWOOD (1953), que se baseava numa relação simples entre TSH, crescimento da tireóide e desenvolvimento de bócio. Os resultados

pouco animadores demonstrados em quatro dos seis ensaios clínicos realizados até o momento, incluindo nossa série, parecem justificar a descrença cada vez maior com relação ao uso terapêutico da levotiroxina para obter diminuição de nódulos tireoideanos (BALDET et al., 1989; MACIEL, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SMITH, GHARIB, 1991).

## **CONCLUSÕES**

## CONCLUSÕES

- 1) O efeito da levotiroxina no tratamento supressivo de nódulos tireoideanos clinicamente solitários não foi diferente do que placebo após 1 ano de tratamento.
- 2) As mudanças significativas na média dos volumes nodulares demonstradas pela ecografia, sugerem a existência de um subgrupo de nódulos mais responsivos à levotiroxina. Entre os parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para identificar este subgrupo, a única relação de dependência encontrada foi com os nódulos cintilograficamente frios, que responderam melhor à levotiroxina do que os nódulos mornos.
- 3) Não houve correlação entre a avaliação clínica e a avaliação ecográfica, com relação a aferição do volume de um nódulo tireoideano.
- 4) Os níveis séricos de tireoglobulina não se correlacionaram com o aumento ou a diminuição dos nódulos tireoideanos submetidos a tratamento supressivo, e portanto, não serviram como marcador bioquímico do resultado final.
- 5) As dosagens dos níveis séricos basais de TSH pelo método IRMA, não se correlacionaram com as suas respostas na prova do TRH em pacientes submetidos a terapia supressiva com levotiroxina, e portanto, não foram capazes de substituir a prova do TRH na avaliação destes pacientes.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABU-NEMA, T.; AYYASH, K.; TIBBLIN, S. Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. **Br J Surg**, London, v. 74, p. 203, 1987.
- 2 AGUAYO, J.; KATALINIC, V.; BECKER, P.; ATRIA, A.; PINEDA, G. Carcinoma tiroideo en bocio nodular: utilidad de la biopsia por puncion aspirativa. **Rev Med Chil**, Santiago, v. 115, p. 112-115, 1987.
- 3 AL-SAYER, H. M.; KRUKOWSKI, Z. H.; WILLIAMS, V. M. M.; MATHESON, N. A. Fine needle aspiration cytology in isolated thyroid swellings: a prospective two year evaluation. **Br Med J**, London, v. 290, p. 1490-1492, 1985.
- 4 ANDERSON, J. B.; WEBB, A. J. Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. **Br J Surg**, London, v. 74, n. 4, p. 292-296, 1987.
- 5 AOZASA, K.; INOUE, A.; TAJIMA, K.; MIYAUCHI, A.; MATSUZUKA, F.; KUMA, K. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. **Cancer**, Philadelphia, v. 58, n. 1, p. 100-104, 1986.
- 6 ASHCRAFT, M. W.; VAN HERLE, A. J. Management of thyroid nodules. I. History and physical examination, blood tests, x-ray tests, and ultrasonography. **Head Neck Surg**, Boston, v. 3, p. 216-227, 1981a.
- 7 \_\_\_\_\_. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. **Head Neck Surg**, Boston, v. 3, p. 297-322, 1981b.
- 8 ASP, A. A.; GEORGITIS, W.; WALDRON, E. J.; SIMS, J. E.; KIDD II, G. S. Fine needle aspiration of the thyroid. Use in an average health care facility. **Am J Med**, New York, v. 83, p. 489-493, 1987.
- 9 ASTWOOD, E.B.; CASSIDY, C.E.; AURBACH, G.D. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. **JAMA**, Chicago, v. 174, n. 5, p. 459-464, 1960.
- 10 BALDET, L.; MANDERSCHIED, J.; GLINOER, D.; JAFFIOL, C.; COSTE-SEIGNOVERT, B.; PERCHERON, C. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 120, p. 547-558, 1989.

- 11 BANG, U.; BLICHERT-TOFT, M.; PETERSEN, P. H.; NIELSEN, B. B.; HAGE, E.; DIEDERICHSEN, H. Thyroid function after resection for non-toxic goitre with special reference to thyroid lymphocytic aggregation and circulating thyroid autoantibodies. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 109, p. 214-219, 1985.
- 12 BARAN, D. T.; BRAVERMAN, L. E. Thyroid hormones and bone mass. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 72, n. 6, 1991.
- 13 BARTALENA, L.; MARTINO, E.; PACCHIAROTTI, A.; GRASSO, L.; AGHINI-LOMBARDI, F.; BURATTI, L.; BAMBINI, G.; BRECCIA, M.; PINCHERA, A. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 64, n. 4, p. 849-855, 1987.
- 14 BASKIN, H. J.; GUARDA, L. A. Influence of needle biopsy on management of thyroid nodules: reasons to expand its use. **South Med J**, Birmingham AL, v. 80, n. 6, p. 702-705, 1987.
- 15 BAXTER, J. D. Advances in molecular biology: potential impact on diagnosis and treatment of disorders of the thyroid. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 41-59, 1991.
- 16 BAYER, M. F. Effective laboratory evaluation of thyroid status. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 1-26, 1991.
- 17 BECKER, T. S.; WILKINSON, E.; MUNTZ, E. P.; KAPTEIN, E.; NICOLOFF, J. T. Electron radiography in the evaluation of solitary nodules in the thyroid gland. **AJR**, Baltimore, v. 140, p. 398-399, 1983.
- 18 BELFIORE, A.; GAROFALO, M. R.; GIUFFRIDA, D.; RUNELLO, F.; FILETTI, S.; FIUMARA, A.; IPPOLITO, O.; VIGNERI, R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves'disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 70, n. 4, p. 830-835, 1990.
- 19 BELFIORE, A.; LA ROSA, G. L.; LA PORTA, G. A.; GIUFFRIDA, D.; MILAZZO, G.; LUPO, L.; REGALBUTO, C.; VIGNERI, R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. **Am J Med**, New York, v. 93, p. 363-369, 1992.
- 20 BERGFELT, G.; RISHOLM, L. Postoperative thyroid hormone therapy in nontoxic goitre. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 126, p. 531-537, 1963.
- 21 BERGHOUT, A.; DE LANGE, G. G.; DE WAAL, L. P.; VAN DER GAAG, R.; VAN DER GAAG, R. D.; DREXHAGE, H. A.; WIERSINGA, W. M. Immunogenetics of sporadic nontoxic goitre: a study of HLA-antigens and immunoglobulin allotypes. In: GORDON, A., GROSS, J. & HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research**. Rotterdam : A.A. Balkema, 1991. p. 675-678.

- 22 BERGHOUT, A.; WIERSINGA, W. M.; SMITS, N. J.; TOUBER, J. L. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. **Clin Endocrinol, Oxford**, v. 26, p. 273-280, 1987.
- 23 \_\_\_\_\_. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. **Am J Med**, New York, v. 89, p. 602-608, 1990.
- 24 BERGHOUT, A.; WIERSINGA, W. M.; DREXHAGE, H. A.; SMITS, N. J.; TOUBER, J. L. Comparison of placebo with l-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet**, London, v. 336, p. 193-197, 1990.
- 25 BISI, H.; FERNANDES, V. S. O.; CAMARGO, R. Y. A.; KOCH, L.; ABDO, A. H.; BRITO, T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v. 64, n. 9, p. 1888-1893, 1989.
- 26 BLUM, M. Enhanced clinical diagnosis of thyroid disease using echography. **Am J Med**, New York, v. 59, n. 3, p. 301-307, 1975.
- 27 \_\_\_\_\_. The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 144, p. 1140-1142, 1984.
- 28 BLUM, M.; ROTHSCHILD, M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary 'cold' thyroid nodule. Surgical selection based on risk factors and three months of suppression. **JAMA**, Chicago, v. 243, n. 3, p. 242-245, 1980.
- 29 BOLK, J. H.; ELTE, J. W. F.; BUSSEMAKER, J. K.; HAAK, A.; VAN DER HEIDE, D. Thyroid-stimulating immunoglobulins do not cause non-autonomous, autonomous, or toxic multinodular goitres. **Lancet**, London, v. 2, n. 8133, p. 61-63, 1979.
- 30 BOYAGES, S. C.; BLOOT, A. M.; MABERLY, G. F.; EASTMAN, C. J.; MU, L.; QI-DONG, Q.; DERUN, L.; VAN DER GAAG, R. D.; DREXHAGE, H. A. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 31, p. 453-465, 1989.
- 31 BRANDER, A.; VIKINKOSKI, P.; NICKELS, J.; KIVISAARI, L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. **Radiology**, Easton PA, v. 181, n. 3, p. 683-687, 1991.
- 32 BRENNER-GATI, L.; BERG, K. A.; GERSHENGORN, M. C. Thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor-1 synergize to elevate 1,2-diacylglycerol in rat thyroid cells. Stimulation of DNA synthesis via interaction between lipid and adenylyl cyclase signal transduction systems. **J Clin Invest**, New York, v. 82, p. 1144-1148, 1988.

- 33 BROWN, L.; KANTOUNIS, S. The thyroid nodule: view from the community hospital. **Am J Surg**, New York, v. 129, p. 532-536, 1975.
- 34 BROWN, R. S.; JACKSON, I. M. D.; POHL, S. L.; REICHLIN, S. Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? **Lancet**, London, v. 1, n. 8070, p. 904-906, 1978.
- 35 BÜRGI, U.; SCAZZIGA, B. R.; ROSSELET, P. O.; BÜRGI, H.; STUDER, H. Can serum thyroglobulin predict the effect of thyroid hormone therapy on goitre growth? **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 119, p. 118-124, 1988.
- 36 BÜRGI, H.; SUPERSAXO, Z.; SELZ, B. Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 123, p. 577-590, 1990.
- 37 BUSNARDO, B.; VANGELISTA, R.; GIRELLI, M. E.; BUI, F.; LAZZI, C. TSH levels and TSH response to TRH as a guide to the replacement treatment of patients with thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 42, n. 5, p. 901-906, 1976.
- 38 CARNEIRO, P. C. **Contribuição ao método de biópsia aspirativa por agulha fina de tireóide**. São Paulo, 1988. Tese de doutorado apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 39 CELANI, M. F.; MARIANI, M.; MARIANI, G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 123, p. 603-608, 1990.
- 40 CHEUNG, P. S. Y.; LEE, J. M. H.; BOEY, J. H. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. **World J Surg**, New York, v. 13, n. 6, p. 818-822, 1989.
- 41 CHRISTENSEN, S. B.; ERICSSON, U. B.; JANZON, L.; TIBBLIN, S.; MELANDER, A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. **J Clin Endocrinol Metabol**, Baltimore, v. 58, n. 4, p. 615-618, 1984a.
- 42 CHRISTENSEN, S. B.; ERICSSON, U. B.; JANZON, L.; TIBBLIN, S.; TRELL, E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 150, p. 13-19, 1984b.
- 43 CHRISTENSEN, S. B.; BONDESON, L.; ERICSSON, U. B.; LINDHOLM, K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 150, p. 433-439, 1984c.

- 44 CHRISTENSEN, S. B.; LJUNGBERG, O.; TIBBLIN, S. Thyroid carcinoma in Malmö, 1960-1977. Epidemiologic, clinical, and prognostic findings in a defined urban population. **Cancer**, Philadelphia, v. 53, n. 7, p. 1625-1633, 1984.
- 45 CLARK, O. H.; DEMLING, R. Management of thyroid nodules in the elderly. **Am J Surg**, New York, v. 132, p. 615-619, 1976.
- 46 CLARK, O. H.; DUH, Q. Thyroid cancer. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 211-234, 1991.
- 47 CLARK, O. H.; GREENSPAN, F. S.; COGGS, G. C.; GOLDMAN, L. Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography. **Am J Surg**, New York, v. 130, p. 206-211, 1975.
- 48 CRILE JR., G.; HAWK JR., W. A. Aspiration biopsy of thyroid nodules. **Surg, Gynecol Obstet**, Chicago, v. 136, p. 241-245, 1973.
- 49 CUSICK, E. L.; MacINTOSH, C. A.; KRUKOWSKI, Z. H.; WILLIAMS, V. M. M.; EWEN, S. W. B.; MATHESON, N. A. Management of isolated thyroid swellings: a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. **Br Med J**, London, v. 301, p. 318-321, 1990.
- 50 DEGROOT, L. J. Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 69, n. 5, p. 925-928, 1989.
- 51 DEGROOT, L. J.; SRIDAMA, V. Thyroid neoplasia. In: DEGROOT, L.J. **Endocrinology**. 2. ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1989. p. 758-776.
- 52 DE LOS SANTOS, E. T.; KEYHANI-ROFAGHA, S.; CUNNINGHAM, J. J.; MAZZAFERRI, E. L. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 150, p. 1422-1427, 1990.
- 53 DIAMOND, T.; NERY, L.; HALES, I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 72, n. 6, 1991.
- 54 DI PIETRO, S.; PIVA, L.; VIGANOTTI, G.; BERTARIO, L. Critical evaluation of the use of thermography in the investigation of scintigraphically cold thyroid nodules. **Invest Radiol**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 607-609, 1982.
- 55 DREXHAGE, H. A.; BOTTAZZO, G. F.; DONIACH, D.; BITENSKY, L.; CHAYEN, J. Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. **Lancet**, London, v. 2, n. 8189, p. 287-292, 1980.

- 56 DUH, Q. Y.; GUM, E. T.; GEREND, P. L.; RAPER, S. E.; CLARK, O. H. Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. **Surgery**, St. Louis, v. 98, n. 6, p. 1000-1006, 1985.
- 57 DUMONT, J. E.; ROGER, P.; LUDGATE, M. Autoimmunity and thyroid growth: methods, concepts and misconceptions. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 299-301, 1987.
- 58 EDMONDS, C. Treatment of sporadic goitre with thyroxine. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 36, p. 21-23, 1992.
- 59 EGGO, M. C.; BACHRACH, L. K.; BURROW, G.N. Role of non-TSH factors in thyroid cell growth. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 231-237, 1987.
- 60 EHRMANN, D. A.; SARNE, D. H. Serum thyrotropin and the assessment of thyroid status. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 110, n. 3, p. 179-181, 1989.
- 61 EINENKEL, D.; BAUCH, K. H.; BENKER, G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 127, p. 301-306, 1992.
- 62 EINHORN, J.; FRANZÉN, S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. **Acta Radiol**, Stockholm, v. 58, n. 5, p. 321-336, 1962.
- 63 FAGIN, J. A. Molecular defects in thyroid gland neoplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 75, n. 6, p. 1398-1400, 1992.
- 64 FAVUS, M. J.; SCHNEIDER, A. B.; STACHURA, M. E.; ARNOLD, J. E.; RYO, U. Y.; PINSKY, S. M.; COLMAN, M.; ARNOLD, M. J.; FROHMAN, L. A. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation: evaluation of 1056 patients. **N Engl J Med**, Boston, v. 294, n. 19, p. 1019-1025, 1976.
- 65 FELDT-RASMUSSEN, U.; HEGEDÜS, L.; HANSEN, J. M.; PERRILD, H. Relationship between thyroid volume and serum thyroglobulin during long-term suppression with triiodothyronine in patients with diffuse non-toxic goitre. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 105, p. 184-189, 1984.
- 66 FISH, L. H.; SCHWARTZ, H. L.; CAVANAUGH, J.; STEFFES, M. W.; BANTLE, J. P.; OPPENHEIMER, J. H. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. **N Engl J Med**, Boston, v. 316, n. 13, p. 764-770, 1987.
- 67 FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, F. H. **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. 2. ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 1989.

- 68 FOGELFELD, L.; WIVIOTT, M. B. T.; SHORE-FREEDMAN, E.; BLEND, M.; BEKERMAN, C.; PINSKY, S.; SCHNEIDER, A. B. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. **N Engl J Med**, Boston, v. 320, n. 13, p. 835-840, 1989.
- 69 FRANKLYN, J. A.; SHEPPARD, M. C. Thyroid nodules and thyroid cancer: diagnostic aspects. **Baillière's Clin Endocrin Metab**, v. 2, n. 3, p. 761-775, 1988.
- 70 FRAUMAN, A. G.; MOSES, A. C. Oncogenes and growth factors in thyroid carcinogenesis. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 19, n. 3, p. 479-493, 1990.
- 71 GAITAN, E. Goitrogens. **Baillière's Clin Endocrinol Metab**, v. 2, n. 3, p. 683-702, 1988.
- 72 GÄRTNER, R.; BECHTNER, G.; STÜBNER, D.; GREIL, W. Paracrine interaction between thyrocytes and fibroblasts. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 225-230, 1987.
- 73 GÄRTNER, R.; TSAVELLA, C.; BECHTNER, G.; GREIL, W. Evidence that thyroid growth promoting activity of immunoglobulin preparations is due to contamination with EGF. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 256-259, 1987.
- 74 GEBEL, F.; RAMELLI, F.; BÜRGI, U.; INGOLD, U.; STUDER, H.; WINAND, R. The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the blood stream in simple human goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 57, n. 5, p. 915-919, 1983.
- 75 GEERDSEN, J. P.; FROLUND, L. Thyroid function after surgical treatment of nontoxic goitre. A randomized study of postoperative thyroxine administration. **Acta Med Scand**, Stockholm, v. 220, p. 341-345, 1986.
- 76 GEERDSEN, J. P.; HEE, P. Nontoxic goitre. 1. Surgical complications and longterm prognosis. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 148, p. 221-224, 1982.
- 77 GERSHENGORN, M. C.; McCLUNG, M. R.; CHU, E. W.; HANSON, T. A. S.; WEINTRAUB, B. D.; ROBBINS, J. Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 265-269, 1977.
- 78 GETAZ, E. P.; SHIMAOKA, K.; RAZACK, M.; FRIEDMAN, M.; RAO, U. Supressive therapy for postirradiation thyroid nodules. **Can J Surg**, Ottawa, v. 23, n. 6, p. 558-565, 1980.
- 79 GHARIB, H.; GOELLNER, J. R. Evaluation of nodular thyroid disease. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 17, n. 3, p. 511-526, 1988.



- 80 GHARIB, H.; GOELLNER, J. R.; ZINSMEISTER, A. R.; GRANT, C. S.; VAN HEERDEN, J. A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 101, n. 1, p. 25-28, 1984.
- 81 GHARIB, H.; JAMES, E. M.; CHARBONEAU, J. W.; NAESSENS, J. M.; OFFORD, K. P.; GORMAN, C. A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. **N Engl J Med**, Boston, v. 317, n. 2, p. 70-75, 1987.
- 82 GOBIEN, R. P. Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. **Radiol Clin North Am**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 543-554, 1979.
- 83 GORDON, S. J. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules (letters). **N Engl J Med**, Boston, v. 317, n. 26, p. 1663, 1987.
- 84 GORETZKI, P. E.; KOOB, R.; KOLLER, C.; RÖHER, H. D. Thyrotropin (TSH) stimulates cell growth and DNA synthesis in monolayer cultures of human thyrocytes independent of the adenylate-cyclase system. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 273-280, 1987.
- 85 GRANT, C. S.; HAY, I. D.; GOUGH, I. R.; McCARTHY, P. M.; GOELLNER, J. R. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. **Surgery**, v. 106, n. 6, p. 980-986, 1989.
- 86 GREENSPAN, F. S. Thyroid nodules and thyroid cancer. **West J Med**, San Francisco, v. 121, n. 5, p. 359-365, 1974.
- 87 \_\_\_\_\_. The problem of the nodular goiter. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 195-209, 1991.
- 88 GREER, M. A.; ASTWOOD, E. B. Treatment of simple goiter with thyroid. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 13, p. 1312-1331, 1953.
- 89 GRUBECK-LOEBENSTEIN, B.; BUCHAN, G.; SADEGHI, R.; KISSONERGHIS, M.; LONDEI, M.; TURNER, M.; PIRICH, K.; ROKA, R.; NIEDERLE, B.; KASSAL, H.; WALDHÄUSL, W.; FELDMANN, M. Transforming growth factor beta regulates thyroid growth. Role in the pathogenesis of nontoxic goiter. **J Clin Invest**, New York, v. 83, p. 764-770, 1989.
- 90 GUTEKUNST, R.; SMOLAREK, H.; SCRIBA, P. C. Comparison of thyroid volumes in the Federal Republic of Germany. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 267, p. 79-80, 1985.
- 91 HAJDU, S. I.; MELAMED, M. R. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 28, n. 3, p. 337-345, 1984.

- 92 HALES, I. B.; MYHILL, J.; REEVE, T. S.; RUNDLE, F. F. Non-toxic goitre. Factors influencing the effect of thyroid medication. **Br Med J**, London, v. 1, p. 977-978, 1962.
- 93 HALL, T. L.; LAYFIELD, L. J.; PHILIPPE, A.; ROSENTHAL, D. L. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. **Cancer**, Philadelphia, v. 63, n. 4, p. 718-725, 1989.
- 94 HAMBERGER, B.; GHARIB, H.; MELTON III, L. J.; GOELLNER, J. R.; ZINSMEISTER, A. R. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. **Am J Med**, New York, v. 73, p. 381-384, 1982.
- 95 HAMBURGER, J. I. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 147, p. 97-99, 1987a.
- 96 \_\_\_\_\_. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules (letters). **N Engl J Med**, Boston, v. 317, n. 26, p. 1664, 1987.
- 97 HAMBURGER, J. I.; HAMBURGER, S. W. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. **Surgery**, St. Louis, v. 98, n. 2, p. 307-312, 1985.
- 98 HAMBURGER, J. I.; HUSAIN, M. Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 19, n. 3, p. 509-522, 1990.
- 99 HAMBURGER, J. I.; HUSAIN, M.; NISHIYAMA, R.; NUNEZ, C.; SOLOMON, D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. **Arch Pathol Lab Med**, Chicago, v. 113, p. 1035-1041, 1989.
- 100 HAMBURGER, J. I.; KAPLAN, M. M. Diagnosis of thyroid dysfunction in ambulatory patients: primacy of the supersensitive thyroid-stimulating hormone assay. **Compr Ther**, Harvard MA, v. 16, n. 7, p. 3-7, 1990.
- 101 HAMBURGER, J. I.; KAPLAN, M. M.; HUSAIN, M. Diagnosis of thyroid nodules by needle biopsy. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. (eds). **WERNER and INGBAR'S the thyroid: a fundamental and clinical text**. 6. ed. Philadelphia : J. B. Lippincott, 1991. p. 544-559.
- 102 HAMMING, J. F.; GOSLINGS, B. M.; VAN STEENIS, G. J.; VAN RAVENSWAAY CLAASEN, H.; HERMANS, J.; VAN DE VELDE, J. H. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 150, p. 113-116, 1990.

- 103 HANSEN, J. M.; KAMPMANN, J.; MADSEN, S. N.; SKOVSTED, L.; SOLGAARD, S.; GRYTTER, C.; GRONTVEDT, T.; RASMUSSEN, S. N. L-Thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic determination of thyroid volume. **Clin Endocrinol, Oxford**, v. 10, p. 1-6, 1979.
- 104 HANSON, G. A.; KOMOROWSKI, R. A.; CERLETTY, J. M.; WILSON, S. D. Thyroid gland morphology in young adults: normal subjects versus those with prior low-dose neck irradiation in childhood. **Surgery, St. Louis**, v. 94, n. 6, p. 984-988, 1983.
- 105 HARACH, H. R. Citologia aspirativa del bocio nodular: correlation citohistologica y selectividad del metodo. **Medicina, Buenos Aires**, v. 47, p. 489-492, 1987.
- 106 HARVEY, H. K. Diagnosis and management of the thyroid nodule: an overview. **Otolaryngol Clin North Am, Philadelphia**, v. 23, n. 2, p. 303-337, 1990.
- 107 HAUGEN, S. E.; SORLIE, D. G.; LARSSSEN, J. S.; SUNDSFJORD, J. A. To the management of the solitary thyroid nodule. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 147, p. 193-195, 1981.
- 108 HAWKINS, F.; BELLIDO, D.; BERNAL, C.; RIGOPOULOU, D.; VALDEPENAS, M. P. R.; LAZARO, E.; PEREZ-BARRIOS, A.; DE AGUSTIN, P. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. **Cancer, Philadelphia**, v. 59, n. 6, p. 1206-1209, 1987.
- 109 HAY, I. D.; KLEE, G. G. Thyroid dysfunction. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 17, n. 3, p. 473-508, 1988.
- 110 HEDMAN, I.; JANSSON, S.; LINDBERG, S. Need for thyroxine in patients lobectomized for benign thyroid disease as assessed by follow-up on average fifteen years after surgery. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 152, p. 481-486, 1986.
- 111 HEGEDÜS, L. Decreased thyroid gland volume in alcoholic cirrhosis of the liver. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 58, n. 5, p. 930-933, 1984.
- 112 HEGEDÜS, L.; HANSEN, J. M.; VEIERGANG, D.; KARSTRUP, S. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size? **Br Med J**, London, v. 294, p. 801-803, 1987.
- 113 HEGEDÜS, L.; KARSTRUP, S.; VEIERGANG, D.; JACOBSEN, B.; SKOVSTED, L.; FELDT-RASMUSSEN, U. High frequency of goitre in cigarette smokers. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 22, p. 287-292, 1985.
- 114 HEGEDÜS, L.; PERRILD, H.; POULSEN, L. R.; ANDERSEN, J. R.; HOLM, B.; SCHNOHR, P.; JENSEN, G.; HANSEN, J. M. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 56, n. 2, p. 260-263, 1983.

- 115 HILL, L. D.; BEEBE, H. G.; HIPPI, R.; JONES, H. W. Thyroid suppression. **Arch Surg**, Chicago, v. 108, p. 403-405, 1974.
- 116 HOFFMAN, D. P.; SURKS, M. I.; OPPENHEIMER, J. H.; WEITZMAN, E. D. Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppression therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 44, n. 5, p. 892-901, 1977.
- 117 HOFFMAN, G. L.; THOMPSON, N. W.; HEFFRON, C. The solitary thyroid nodule: a reassessment. **Arch Surg**, Chicago, v. 105, p. 379-385, 1972.
- 118 HOPWOOD, N. J.; CARROLL, R. G.; KENNY, F. M.; FOLEY JR., T. P. Functioning thyroid masses in childhood and adolescence. Clinical, surgical, and pathologic correlations. **J Pediatr**, St. Louis, v. 89, n. 5, p. 710-718, 1976.
- 119 HORLOCKER, T. T.; HAY, J. E.; JAMES, E. M.; READING, C. C.; CHARBONEAU, J. W. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. In: MEDEIROS-NETO, G.; GAITAN, E. (eds). **Frontiers in thyroidology**. New York : Plenum Medical Book Co., 1986. p. 1309-1312.
- 120 HRAFNKELSSON, J.; TULINIUS, H.; JONASSON, J. G.; OLAFSDOT-TIR, G.; SIGVALDASON, H. Papillary thyroid carcinoma in Iceland. A study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumours. **Acta Oncol**, v. 28, n. 6, p. 785-788, 1989.
- 121 HUGHES, J. M.; GALLAGHER, D. L.; OLSON, J. E. Plasma free thyroxine concentrations in patients receiving levothyroxine for thyroid suppression. **Surgery**, St. Louis, v. 106, n. 6, p. 951-955, 1989.
- 122 HUNG, W.; AUGUST, G. P.; RANDOLPH, J. G.; SCHISGALL, R. M.; CHANDRA, R. Solitary thyroid nodules in children and adolescents. **J Pediatr Surg**, New York, v. 17, n. 3, p. 225-229, 1982.
- 123 INGBAR, S. H.; TRAMONTANO, D.; AMBESI-IMPIOMBATO, S. Observations on the regulation of thyroid cell growth. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM REISENSBURG, JUNE 1987. **Molecular biological approaches to thyroid research**. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987. p. 43-50.
- 124 JAMES, E. M.; CHARBONEAU, J. W. High-frequency (10 MHz) thyroid ultrasonography. **Seminars in ultrasound, CT, and MR**, v. 6, n. 3, p. 294-309, 1985.
- 125 JARLOV, A. E.; GJORUP, T.; HEGEDÜS, L.; HVID-JACOBSEN, K.; MARVING, J.; HANSEN, J. M. Observer variation in the scintigraphic diagnosis of solitary cold thyroid lesions. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 33, p. 1-11, 1990.

- 126 JAYARAM, G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 29, n. 6, p. 967-973, 1985.
- 127 JENSEN, F.; RASMUSSEN, S. N. The treatment of thyroid cysts by ultrasonically guided fine needle aspiration. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 142, p. 209-211, 1976.
- 128 KAPLAN, M. M. Thyroid Carcinoma. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 19, n. 3, 1990. Preface.
- 129 KASAI, N.; TSUYA, A. Xeroradiography of the thyroid. **Radiology**, Easton PA, v. 141, p. 439-442, 1981.
- 130 KASSIRER, J. P.; PAUKER, S. G. The toss-up. **N Engl J Med**, London, v. 305, n. 24, p. 1467-1469, 1981.
- 131 KATZ, A. D.; ZAGER, W. J. The malignant "cold" nodule of the thyroid. **Am J Surg**, New York, v. 132, p. 459-462, 1976.
- 132 KAWABE, Y.; EGUCHI, K.; SHIMOMURA, C.; MINE, M.; OTSUBO, T.; UEKI, Y.; TEZUKA, H.; NAKAO, H.; KAWAKAMI, A.; MIGITA, K.; YAMASHITA, S.; MATSUNAGA, M.; ISHIKAWA, N.; ITO, K.; NAGATAKI, S. Interleukin-1 production and action in thyroid tissue. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 68, n. 6, p. 1174-1183, 1989.
- 133 KELLER, M. P.; CRABBE, M. M.; NORWOOD, S. H. Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. **Surgery**, St. Louis, v. 101, n. 5, p. 632-635, 1987.
- 134 KHAFAGI, F.; WRIGHT, G.; CASTLES, H.; PERRY-KEENE, D.; MORTIMER, R. Screening for thyroid malignancy: the role of fine-needle biopsy. **Med J Aust**, Sydney, v. 149, p. 302-307, 1988.
- 135 KINI, S. R.; MILLER, J. M.; HAMBURGER, J. I. Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 25, n. 6, p. 647-652, 1981.
- 136 KLEE, G. G.; HAY, I. D. Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: proposed criteria for analytic performance and clinical utility. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 64, n. 3, p. 461-471, 1987.
- 137 KLONOFF, D. C.; GREENSPAN, F. S. The thyroid nodule. **Adv Intern Med**, Chicago, v. 27, p. 101-126, 1982.
- 138 KOUTRAS, D. A. Thyroxine therapy: benefits and risks. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY (9 : 1992 : Nice). p. 64. **Abstracts**.

- 139 LAMBERG, B. A.; RANTANEN, M.; SAARINEN, P.; LIEWENDAHL, K.; SIVULA, A. Suppression of the TSH response to TRH by thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 91, p. 248-256, 1979.
- 140 LARSEN, P. R. Thyroid-pituitary interaction. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. **N Engl J Med**, London, v. 306, n. 1, p. 23-32, 1982.
- 141 LARSEN, P. R.; INGBAR, S. H. The thyroid gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. **WILLIAMS textbook of endocrinology**. 8. ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1992. p. 357-487.
- 142 LEESE, G. P.; JUNG, R. T.; GUTHRIE, C.; WAUGH, N.; BROWNING, M. C. K. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 37, p. 500-503, 1992.
- 143 LEITE, D. B. **Bócios clinicamente uninodulares. Avaliação cintilográfica, ultrasonográfica, hormonal e anátomo-patológica**. Rio de Janeiro, 1989. Tese de mestrado apresentada na Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.
- 144 LEOPOLD, G. R. Ultrasonography of superficially located structures. **Radiol Clin North Am**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 161-173, 1980.
- 145 LEVER, E. G.; REFETOFF, S.; STRAUS II, F. H.; NGUYEN, M.; KAPLAN, E. L. Coexisting thyroid and parathyroid disease - are they related? **Surgery**, St. Louis, v. 94, n. 6, p. 893-899, 1983.
- 146 LIECHTY, R. D.; STOFFEL, P. T.; ZIMMERMAN, D. E.; SILVERBERG, S. G. Solitary thyroid nodules. **Arch Surg**, Chicago, v. 112, p. 59-61, 1977.
- 147 LO GERFO, P.; STILLMAN, T.; COLACCHIO, D.; FEIND, C. Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. **Lancet**, London, v. 1, n. 8017, p. 881-882, 1977.
- 148 LOTE, K.; ANDERSEN, K.; NORDAL, E.; BRENNHOVD, I. O. Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v. 46, n. 5, p. 1291-1297, 1980.
- 149 LÖWHAGEN, T.; SPRENGER, E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 18, n. 3, p. 192-197, 1974.
- 150 MACERI, D. R.; BABYAK, J.; OSSAKOW, S. J. Lateral neck mass: sole presenting sign of metastatic thyroid cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 112, p. 47-49, 1986.
- 151 MACIEL, R. M. B. Câncer da tiróide. In: WAJCHENBERG, B.L. **Tratado de endocrinologia clínica**. 1. ed. São Paulo : Roca, 1992. p. 404-427.

- 152 \_\_\_\_\_. **Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tireoglobulina sérica e sua aplicação no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado da tireóide.** São Paulo, 1983. Tese de doutorado apresentada na Escola Paulista de Medicina.
- 153 MACIEL, R. M. B.; LOPES, M. H. C.; ALBERTI, V. N. Insulin-like growth factor I (IGF-I) in human thyroid tissue: specific localization by immunohistochemistry. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research.** Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 627-630.
- 154 MACIEL, R. M. B.; MOSES, A. C.; VILLONE, G.; TRAMONTANO, D.; INGBAR, S. H. Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture. **J Clin Invest**, New York, v. 82, p. 1546-1553, 1988.
- 155 MAMMOLI, C.; TONACCHERA, M.; GIACHETTI, M.; BENDINELLI, G.; SANTINI, F.; RAGO, T.; CIANCIOSI, C.; LAPI, P.; FENZI, G. F.; VITTI, P.; CHIOVATO, L. Failure to detect thyroid growth-stimulating activity in sera from patients with endemic nontoxic goiter. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research.** Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 663-666.
- 156 MARTIN, H. E.; ELLIS, E. B. Biopsy by needle puncture and aspiration. **Ann Surg, Philadelphia**, v. 92, p. 169-181, 1930.
- 157 MAXON, H. R.; THOMAS, S. R.; SAENGER, E. L.; BUNCHE, C. R.; KEREIAKES, J. G. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. **Am J Med**, New York, v. 63, p. 967-978, 1977.
- 158 MAZZAFERRI, E. L. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. **Am J Med**, New York, v. 93, p. 359-362, 1992.
- 159 \_\_\_\_\_. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med**, Boston, v. 238, n. 8, p. 553-559, 1993.
- 160 MAZZAFERRI, E. L.; DE LOS SANTOS, E. T.; ROFAGHA-KEYHANI, S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 72, p. 1177-1211, 1988.
- 161 McCALL, A.; JAROSZ, H.; LAWRENCE, A. M.; PALOYAN, E. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. **Surgery**, St. Luis, v. 100, n. 6, p. 1128-1132, 1986.
- 162 McNEIL, B. J.; KEELER, E.; ADELSTEIN, S. J. Primer on certain elements of medical decision making. **N Engl J Med**, London, v. 293, n. 5, p. 211-215, 1975.

- 163 MEDEIROS-NETO, G. A.; HALPERN, A.; COZZI, Z. S.; LIMA, N.; KOHN, L. D. Thyroid growth immunoglobulins in large multinodular endemic goiters: effect of iodized oil. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 63, n. 3, p. 644-650, 1986.
- 164 MEDEIROS-NETO, G. A.; KNOBEL, M.; ULHOA-CINTRA, A. B. Emprego da técnica de hemaglutinação para detectar-se anticorpos antimicrosomal em moléstias tiroidianas. **Rev Ass Med Bras**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 108-111, 1977.
- 165 MENDONÇA, L. K. Echographic diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. **Toshiba Med Rev**, n. 28, p. 1-6, 1989.
- 166 MESSARIS, G.; KYRIAKOU, K.; VASILOPOULOS, P.; TOUNTAS, C. The single thyroid nodule and carcinoma. **Br J Surg**, London, v. 61, p. 943-944, 1974.
- 167 MILLER, J. M.; BLOCK, M. A. Functional autonomy in multinodular goiter. **JAMA**, Chicago, v. 214, n. 3, p. 535-539, 1970.
- 168 MILON, E.; STUDER, H. Functional and morphologic particularities of the autonomous follicles in human goiters. **J Mol Med**, v. 4, p. 7-20, 1980.
- 169 MINUTO, F.; BARRECA, A.; DEL MONTE, P.; CARIOLA, G.; TORRE, G. C.; GIORDANO, G. Immunoreactive insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I binding protein content in human thyroid tissue. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 68, n. 3, p. 621-626, 1989.
- 170 MOLITCH, M. E.; BECK, J. R.; DREISMAN, M.; GOTTLIEB, J. E.; PAUKER, S. G. The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. **Endocr Rev**, Baltimore, v. 5, n. 2, p. 185-198, 1984.
- 171 MORITA, T.; TAMAI, H.; OHSHIMA, A.; KOMAKI, G.; MATSUBAYASHI, S.; KUMA, K.; NAKAGAWA, T. Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 69, n. 2, p. 227-230, 1989.
- 172 MORTENSEN, J. D.; WOOLNER, L. B.; BENNETT, W. A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 15, p. 1270-1280, 1955.
- 173 MOURA, E. G.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO-GUIMARÃES, D. P. Thyroid peroxidase activity in human nodular goiters. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 22, p. 31-39, 1989.
- 174 NAMBA, H.; MATSUO, K.; FAGIN, J. A. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. **J Clin Invest**, New York, v. 86, p. 120-125, 1990.



- 175 NATHAN, A. R.; RAINES, K. B.; LEE, Y. M.; SAKAS, E. L.; RIBBING, J. M. Fine-needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. **Cancer**, Philadelphia, v. 62, n. 7, p. 1337-1342, 1988.
- 176 NELSON, R. L.; WAHNER, H. W.; GORMAN, C. A. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 88, n. 1, p. 41-44, 1978.
- 177 NORTON, L. W.; WANGENSTEEN, S. L.; DAVIS, J. R.; PAPLANUS, S. H.; WERNER, S. C. Utility of thyroid aspiration biopsy. **Surgery**, St. Louis, v. 92, n. 4, p. 700-705, 1982.
- 178 NOYEK, A. M.; GREYSON, N. D.; STEINHARDT, M. I.; KASSEL, E. E.; SHULMAN, H.S.; ROTHBERG, R.; GOLDFINGER, M.; MISKIN, M.; FREEMAN, J. L. Thyroid tumor imaging. **Arch Otolaryngol**, Chicago, v. 109, p. 205-224, 1983.
- 179 OCHI, H.; SAWA, H.; FUKUDA, T.; INOUE, Y.; NAKAJIMA, H.; MASUDA, Y.; OKAMURA, T.; ONOYAMA, Y.; SUGANO, S.; OHKIUA, H.; TEI, Y.; KAMINO, K.; KOBAYASHI, Y. Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. Usefulness of the delayed scan. **Cancer**, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 236-240, 1982.
- 180 ONGPHIPHADHANAKUL, B.; RAJATANAVIN, R.; CHIEMCHANYA, S.; CHAILURKIT, L.; KONGSUKSAI, A.; AYUTHYA, W. I. Systematic inclusion of clinical and laboratory data improves diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in solitary thyroid nodules. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 126, p. 233-237, 1992.
- 181 PANG, X. P.; HERSHMAN, J. M.; URABE, M.; PARK, M.; PEKARY, A. E. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  on rat thyroid cell function. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research**. Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 583-586.
- 182 PAUL, T. L.; KERRIGAN, J.; KELLY, A. M.; BRAVERMAN, L. E.; BARAN, D. T. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. **JAMA**, Chicago, v. 259, n. 21, p. 3137-3141, 1988.
- 183 PEPPER, G. M.; ZWICKLER, D.; ROSEN, Y. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. Results of a start-up project in a general teaching hospital setting. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 149, p. 594-596, 1989.
- 184 PERRILD, H.; HANSEN, J. M.; HEGEDÜS, L.; RYTTER, L.; HOLM, B.; GUNDTOFTE, E.; JOHANSEN, K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 100, p. 382-387, 1982.
- 185 PERRY, A. H. Solid thyroid nodules. **Am Surg**, Philadelphia, v. 48, n. 4, p. 170-174, 1982.

- 186 PERSSON, B.; LJUNGGREN, J. G. Postoperative replacement doses of sodium l-thyroxine in patients with thyroid carcinomas. **Acta Chir Scand**, Stockholm, v. 141, p. 719-720, 1975.
- 187 PETER, H. J.; GERBER, H.; STUDER, H.; SMEDS, S. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. **J Clin Invest**, New York, v. 76, p. 1992-2002, 1985.
- 188 PETER, H. J.; STUDER, H.; FORSTER, R.; GERBER, H. The pathogenesis of "hot" and "cold" follicles in multinodular goiters. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 55, n. 5, p. 941-946, 1982.
- 189 PETER, H. J.; STUDER, H.; GROSCURTH, P. Autonomous growth, but not autonomous function, in embryonic human thyroids: a clue to understanding autonomous goiter growth? **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 66, n. 5, p. 968-973, 1988.
- 190 PETERS, H.; LEHMKKE, J.; BOGNER, U.; FINKE, R.; SCHMIEG, D.; SCHLEUSENER, H. Effects of TSH-suppressive thyroxine treatment on bone density. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research**. Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 279-281.
- 191 PEZZINO, V.; VIGNERI, R.; SQUATRITO, S.; FILETTI, S.; CAMUS, M.; POLOSA, P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 46, n. 4, p. 653-657, 1978.
- 192 PHADE, V. R.; LAWRENCE, W. R.; MAX, M. H. Familial papillary carcinoma of the thyroid. **Arch Surg**, Chicago, v. 116, p. 836-837, 1981.
- 193 RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; KEATING JR., R.; RALL, J. E.; TYLER, F. H. Thyroid nodularity in children. **JAMA**, Chicago, v. 233, n. 10, p. 1069-1072, 1975.
- 194 RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; MEIKLE, A. W.; BISHOP, M.; LYON, J. L.; STEVENS, W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. **Am J Med**, New York, v. 91, p. 363-370, 1991.
- 195 RAMACCIOTTI, C. E.; PRETORIUS, H. T.; CHU, E. W.; BARSKY, S. H.; BRENNAN, M.F.; ROBBINS, J. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **Arch Intern Med**, v. 144, p. 1169-1173, 1984.
- 196 RAMELLI, F.; BÜRGI, U.; SIEBENHÜNER, L.; KOHLER, H.; STUDER, H. A disproportionate accumulation of fibrous tissue is not a causal factor in human goitre growth. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 116, p. 502-506, 1987.
- 197 RAMELLI, F.; STUDER, H.; BRUGGISSER, D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. **Am J Pathol**, Philadelphia, v. 109, n. 2, p. 215-223, 1982.

- 198 RAZACK, M. S.; SHIMAOKA, K.; SAKO, K.; RAO, U. Suppressive therapy of thyroid nodules in patients with previous radiotherapy to the head and neck. **Am J Surg**, New York, v. 156, p. 290-293, 1988.
- 199 REGALBUTO, C.; BELFIORE, A.; GIUFFRIDA, D.; IPPOLITO, A.; MOTTA, R. M.; SAVA, L. Ultrasound scanning assessment of l-thyroxine treatment effectiveness in a group of children with diffuse goiter. **J Endocrinol Invest**, Milano, v. 14, p. 675-678, 1991.
- 200 REICHELT, H. G.; BRASE, A.; HUNDESHAGEN, H.; STENDER, H. S. Xeroradiographic studies in 150 patients with solitary scintigraphically nonfunctioning nodules of the thyroid gland. **Radiology**, Easton PA, v. 125, p. 689-692, 1977.
- 201 RENTSCH, H.; STUDER, H.; FRAUCHIGER, B.; SIEBENHÜNER, L. Topographical heterogeneity of basal and thyrotropin-stimulated adenosine 3',5'-monophosphate in human nodular goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 53, n. 3, p. 514-521, 1981.
- 202 REUSE, S.; ROGER, P.; LAMY, F.; FOUREAU, F.; GERARD, C.; DUMONT, J. E. Control of thyroid cell proliferation: the example of the dog thyrocyte. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 215-219, 1987.
- 203 REVERTER, J. L.; LUCAS, A.; SALINAS, I.; AUDI, L.; FOZ, M.; SANMARTI, A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 36, p. 25-28, 1992.
- 204 RIBOT, C.; TREMOLLIÈRES, F.; POUILLES, J. M.; LOUVET, J. P. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 33, p. 143-153, 1990.
- 205 RIDGWAY, E. C. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: BRAVERMAN, L.E.; UTIGER, R.D. (eds). **WERNER and INGBAR'S the thyroid: a fundamental and clinical text**. 6. ed. Philadelphia : J. B. Lippincott, 1991. p. 1197-1203.
- 206 \_\_\_\_\_. **Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule**. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 74, n. 2, p. 231-235, 1992.
- 207 ROGER, P.; TATON, M.; VAN SANDE, J.; DUMONT, J. E. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 66, n. 6, p. 1158-1165, 1988.
- 208 ROJESKI, M. T.; GHARIB, H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. **N Engl J Med**, London, v. 313, p. 428-436, 1985.

- 209 ROSEN, I. B.; PROVIAS, J. P.; WALFISH, P. G. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. **Surgery**, St. Louis, v. 100, n. 4, p. 606-613, 1986.
- 210 ROSS, D. S. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. **Thyroid**, v. 2, n. 3, p. 263-269, 1992.
- 211 ROSS, D. S.; ARDISSON, L. J.; MESKELL, M. J. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 69, n. 3, p. 684-688, 1989.
- 212 ROSS, D. S.; NEER, R. M.; RIDGWAY, E. C.; DANIELS, G. H. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. **Am J Med**, New York, v. 82, p. 1167-1170, 1987.
- 213 RYO, U. Y.; ARNOLD, J.; COLMAN, M.; ARNOLD, M.; FAVUS, M.; FROHMAN, L.; SCHNEIDER, A.; STACHURA, M.; PINSKY, S. Thyroid scintigram. Sensitivity with sodium pertechnetate Tc 99m and gamma camera with pinhole collimator. **JAMA**, Chicago, v. 235, n. 12, p. 1235-1238, 1976.
- 214 SAAD, M. F.; ORDOÑEZ, N. G.; RASHID, R. K.; GUIDO, J. J.; HILL JR., C. S.; HICKEY, R.C.; SAMAAAN, N. A. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. **Medicine**, Baltimore, v. 63, n. 6, p. 319-342, 1984.
- 215 SAJI, M.; ISOZAKI, O.; TSUSHIMA, T.; ARAI, M.; MIYAKAWA, M.; OHBA, Y.; TSUCHIYA, Y.; SANO, T.; SHIZUME, K. The inhibitory effect of iodide on growth of rat thyroid (FRTL-5) cells. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 119, p. 145-151, 1988.
- 216 SALLER, B.; STAPPER, G.; BEIN, B.; HÖRMANN, R.; SPELSBERG, F.; MANN, K. Increased capacity of epidermal growth factor receptors in benign and malignant thyroid tumors. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research**. Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 309-312.
- 217 SAMAAAN, N. A.; ORDOÑEZ, N. G. Uncommon types of thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 19, n. 3, p. 637-648, 1990.
- 218 SAMUELS, B. I. Thermography: a valuable tool in the detection of thyroid disease. **Radiology**, Easton PA, v. 102, p. 53-62, 1972.
- 219 SANTOS, J. E. C.; LEIMAN, G. Nonaspiration fine needle cytology. Application of a new technique to nodular thyroid disease. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 32, n. 3, p. 353-356, 1988.

- 220 SCHEIBLE, W.; LEOPOLD, G. R.; WOO, V. L.; GOSINK, B. B. High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. **Radiology**, Easton PA, v. 133, p. 413-417, 1979.
- 221 SCHNEEBERG, N. G.; STAHL, T. J.; MALDIA, G.; MENDUKE, H. Regression of goiter by whole thyroid or triiodothyronine. **Metabolism**, New York, v. 11, n. 10, p. 1054-1060, 1962.
- 222 SCHNEIDER, A. B. Radiation-induced thyroid tumors. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 19, n. 3, p. 495-508, 1990.
- 223 SCOTT, M. D.; CRAWFORD, J. D. Solitary thyroid nodules in childhood: is the incidence of thyroid carcinoma declining? **Pediatrics**, Evanston IL, v. 58, n. 4, p. 521-525, 1976.
- 224 SHAMBAUGH III, G. E.; QUINN, J. L.; OYASU, R.; FREINKEL, N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate Tc 99m and radioactive iodine. **JAMA**, Chicago, v. 228, n. 7, p. 866-869, 1974.
- 225 SHEPPARD, M. C.; FRANKLYN, J. A. Management of the single thyroid nodule. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 37, p. 398-401, 1992.
- 226 SHIMAOKA, K.; SOKAL, J. E. Suppressive therapy of nontoxic goiter. **Am J Med**, New York, v. 57, p. 576-583, 1974.
- 227 SHLOSSBERG, A. H.; JACOBSON, J. C.; IBBERTSON, H. K. Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 10, p. 17-27, 1979.
- 228 SHULKIN, B. L.; SHAPIRO, B. The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 19, n. 3, p. 523-543, 1990.
- 229 SILVERMAN, S. H.; NUSSBAUM, N.; RAUSEN, A. R. Thyroid nodules in children: a ten year experience at one institution. **Mt Sinai J Med**, New York, v. 46, p. 460-465, 1979.
- 230 SIMEONE, J. F.; DANIELS, G. H.; MUELLER, P. R.; MALOOF, F.; VANSONNENBERG, E.; HALL, D. A.; O'CONNELL, R. S.; FERRUCCI JR., J. T.; WITTENBERG, J. High-resolution real-time sonography of the thyroid. **Radiology**, Easton PA, v. 145, p. 431-435, 1982.
- 231 SMEDS, S.; PETER, H. J.; GERBER, H.; JÄRTSÄ, E.; LENNQVIST, S.; STUDER, H. Effects of thyroxine on cell proliferation in human multinodular goiter: a study on growth of thyroid tissue transplanted to nude mice. **World J Surg**, New York, v. 12, n. 2, p. 241-245, 1988.

- 232 SMITH, S. A.; GHARIB, H. Thyroid nodule supression. In: MAZZAFERRI, E.L. **Advances in endocrinology and metabolism**. v. 2. St. Louis : Mosby Year Book, 1991. p. 107-124.
- 233 SÖDERSTRÖM, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. **Acta Med Scand**, Stockholm, v. 144, p. 237-244, 1952.
- 234 SPENCER, C. A.; LAI-ROSENFELD, A. O.; GUTTLER, R. B.; LOPRESTI, J.; MARCUS, A. O.; NIMALASURIYA, A.; EIGEN, A.; DOSS, R. C.; GREEN, B. J.; NICOLLOFF, J. T. Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients: assessment by a sensitive immunoenzymometric assay. **J Clin Endocrinol Metabol**, Baltimore, v. 63, n. 2, p. 349-355, 1986.
- 235 SPENCER, C. A.; LOPRESTI, J. S.; PATEL, A.; GUTTLER, R. B.; EIGEN, A.; SHEN, D.; GRAY, D.; NICOLOFF, J. T. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. **J Clin Endocrinol Metabol**, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 453-460, 1990.
- 236 SPILIOTIS, J. D.; CHALMOUKIS, A.; ANDROULAKIS, J. A.; VAGENAKIS, A. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: some problems. **World J Surg**, New York, v. 15, p. 304, 1991.
- 237 STARK, D. D.; CLARK, O. H.; MOSS, A. A. Magnetic resonance imaging of the thyroid, thymus, and parathyroid glands. **Surgery**, St. Louis, v. 96, n. 6, p. 1083-1091, 1984.
- 238 STOFFER, R. P.; WELCH, J. W.; HELLWIG, C. A.; CHESKY, V. E.; McCUSKER, E. N. Nodular goiter. Incidence, morphology before and after iodine prophylaxis, and clinical diagnosis. **Arch Int Med**, Chicago, v. 106, p. 10-14, 1960.
- 239 STUDER, H. A fresh look at an old thyroid disease: euthyroid and hyperthyroid nodular goiter. **J Endocrinol Invest**, Milano, v. 5, p. 57-68, 1982.
- 240 STUDER, H.; GERBER, H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. (eds). **WERNER and INGBAR'S the thyroid: a fundamental and clinical text**. 6. ed. Philadelphia : J. B. Lippincott, 1991. p. 1107-1113.
- 241 STUDER, H.; PETER, H. J.; GERBER, H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. **Endocr Rev**, Baltimore, v. 10, n. 2, p. 125-135, 1989.
- 242 STUDER, H.; RAMELLI, F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. **Endocr Rev**, Baltimore, v. 3, n. 1, p. 40-61, 1982.

- 243 TAELEMAN, P.; KAUFMAN, J. M.; JANSSENS, X.; VANDECAUTER, H.; VERMEULEN, A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 33, p. 107-117, 1990.
- 244 TAYLOR, S. Physiologic considerations in the genesis and management of nodular goiter. **Am J Med**, New York, v. 20, p. 698-709, 1956.
- 245 \_\_\_\_\_. Genesis of the thyroid nodule. **Br Med Bull**, London, v. 16, n. 2, p. 102-104, 1960.
- 246 TEUSCHER, J.; PETER, H. J.; GERBER, H.; BERCHTOLD, R.; STUDER, H. Pathogenesis of nodular goiter and its implications for surgical management. **Surgery**, St. Louis, v. 103, n. 1, p. 87-93, 1988.
- 247 THOMAS, C. G.; BUCKWALTER, J. A.; STAAB, E. V.; KERR, C. Y. Evaluation of dominant thyroid masses. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 183, p. 463-469, 1976.
- 248 THOMAS, G. A.; WILLIAMS, E. D. Aetiology of simple goitre. **Baillière's Clin Endocrinol Metab**, v. 2, n. 3, p. 703-718, 1988.
- 249 TOFT, A. D.; IRVINE, W. J.; HUNTER, W. M. A comparison of plasma TSH levels in patients with diffuse and nodular non-toxic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 42, n. 5, p. 973-976, 1976.
- 250 TROWBRIDGE, F. L.; MATOVINOVIC, J.; McLAREN, G. D.; NICHAMAN, M. Z. Iodine and goiter in children. **Pediatrics**, Evanston IL, v. 56, n. 1, p. 82-90, 1975.
- 251 TUNBRIDGE, W. M. G.; EVERED, D. C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; EVANS, J. G.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, P. A. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 7, p. 481-493, 1977.
- 252 VALENTE, W. A.; VITTI, P.; ROTELLA, C. M.; VAUGHAN, M. M.; ALOJ, S. M.; GROLLMAN, E. F.; AMBESI-IMPIOMBATO, F. S.; KOHN, L. D. Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid-stimulating autoantibodies. **N Engl J Med**, London, v. 309, n. 17, p. 1028-1034, 1983.
- 253 VÄLIMÄKI, M.; VUORIALHO, E.; BONDESTAM, S.; FRANSSILA, K.; GYLLING, H.; LIEWENDAHL, K.; PAMILO, M.; SIVULA, A.; SOIVA, M. A clinicopathologic study of 233 patients with a solitary thyroid nodule. In: GORDON, A.; GROSS, J.; HENNEMANN, G. (eds). **Progress in thyroid research**. Rotterdam : A. A. Balkema, 1991. p. 215-218.

- 254 VAN DER GAAG, R. D.; DREXHAGE, H. A.; WIERSINGA, W. M.; BROWN, R. D.; BOTAZZO, G. F.; DONIACH, D. Further studies on thyroid growth-stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 60, n. 5, p. 972-979, 1985.
- 255 VANDER, J. B.; GASTON, E. A.; DAWBER, T. R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 69, n. 3, p. 537-540, 1968.
- 256 VAN HERLE, A. J.; RICH, P.; LJUNG, B. E.; ASHCRAFT, M. W.; SOLOMON, D. H.; KEELER, E. B. The thyroid nodule. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 96, n. 2, p. 221-232, 1982.
- 257 VAN HERLE, A. J.; ULLER, R. P. Elevated serum thyroglobulin: a marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. **J Clin Invest**, New York, v. 56, p. 272-277, 1975.
- 258 VAN HERLE, A. J.; ULLER, R. P.; MATTHEWS, N. L.; BROWN, J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. **J Clin Invest**, New York, v. 52, p. 1320-1327, 1973.
- 259 VANNELLI, G. B.; BARNI, T.; MODIGLIANI, U.; PAULIN, I.; SERIO, M.; MAGGI, M.; FIORELLI, G.; BALBONI, G. C. Insulin-like growth factor-I receptors in non-functioning thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 71, n. 5, p. 1175-1182, 1990.
- 260 WADELEUX, P. A.; WINAND, R. J. Some unexpected effects of thyrotrophin on the metabolism of thyroid cells isolated from non-toxic goitre. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 98, p. 533-539, 1981.
- 261 WALFISH, P. G.; HAZANI, E.; STRAWBRIDGE, H. T. G.; MISKIN, M.; ROSEN, I. B. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. **Ann Int Med**, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 270-274, 1977.
- 262 WANG, C.; VICKERY JR., A. L.; MALOOF, F. Needle biopsy of the thyroid. **Surg Gynecol Obstet**, Chicago, v. 143, p. 365-368, 1976.
- 263 WARTOFSKY, L. Use of sensitive TSH assay to determine optimal thyroid hormone therapy and avoid osteoporosis. **Annu Rev Med**, Palo Alto CA, v. 42, p. 341-345, 1991.
- 264 WATTS, N. B. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules (letters). **N Engl J Med**, London, v. 317, n. 26, p. 1663, 1987.



- 265 WESTERMARK, K.; LUNDQVIST, M.; HACKER, G.; KARLSSON, A.; WESTERMARK, B. Growth factor receptors in thyroid follicle cells. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, suppl. 281, p. 252-255, 1987.
- 266 WHEELER, M. H. Management of the solitary thyroid nodule. **J R Soc Med**, London, v. 81, p. 437-438, 1988.
- 267 WILDERS-TRUSCHNIG, M. M.; DREXHAGE, H. A.; LEB, G.; EBER, O.; BREZINSCHKE, H. P.; DOHR, G.; LANZER, G.; KREJS, G. J. Chromatographically purified immunoglobulin G of endemic and sporadic goiter patients stimulates FRTL5 cell growth in a mitotic arrest assay. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 444-452, 1990.
- 268 WILLEMS, J. S.; LÖWHAGEN, T. Fine-needle aspiration cytology in thyroid disease. **Clin Endocrinol Metab**, London, v. 10, n. 2, p. 247-266, 1981.
- 269 WILLIAMS, E. D. Malignant lymphoma of the thyroid. **Clin Endocrinol Metab**, London, v. 10, n. 2, p. 379-389, 1981.
- 270 WITHERS, E. H.; PAGE, D. L.; HOLLIFIELD, J.; PATTON, J. A.; ROSENFELD, L. Carcinoma of the thyroid with description of a new scanning technic. **Am J Surg**, New York, v. 130, p. 395-398, 1975.
- 271 ZAKARIJA, M.; MCKENZIE, J. M. Do thyroid growth-promoting immunoglobulins exist? **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 308-310, 1990.

**ANEXOS**

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, abaixo-assinado, declaro estar ciente de que irei participar de um trabalho intitulado "Avaliação do Tratamento Supressivo na Doença Nodular de Tireóide", coordenado pela disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, e que antes de assinar este termo, recebi informações do médico a respeito do meu diagnóstico, sobre os exames complementares aos quais irei me submeter e sobre o tratamento que irei iniciar.

Curitiba, de de 199

Assinatura do paciente ou responsável

**ANEXO 2 - FICHA PROTOCOLAR/DADOS CLÍNICOS**

Nome: \_\_\_\_\_ RG (HC): \_\_\_\_\_

Data nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: F M

Endereço: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Estado: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

**Anamnese:**

Duração do nódulo: \_\_\_\_\_ (em meses) Crescimento recente: N S

Sintomas associados:

- 0. Ausência
- 1. Dor
- 2. Rouquidão
- 3. Tosse
- 4. Odino/disfagia
- 5. Dispnéia/Sufocação

HMP de irradiação: N S HMF de bócio: N S

Epidemiologia para bócio: N S

**Grupo:** A B C D**Dose:** 200 250

**Exame clínico:**

CONSULTA	1	2	3	4	5
Pressão arterial					
Frequência cardíaca					
Altura/Peso/IMC					
Nódulo:					
- Tamanho					
dimensão horizontal					
dimensão vertical					
volume (cm <sup>2</sup> )					
- Consistência					
cística					
fibro-elástica					
firme					
- Mobilidade					
móvel					
fixo					
- Sensibilidade					
presente					
ausente					
- Localização					
lobo direito					
lobo esquerdo					
istmo					

**ANEXO 3 - FICHA PROTOCOLAR/ECOGRAFIA**

CONSULTA	1	3	5
<p>Nódulo Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dimensões <ul style="list-style-type: none"> <li>longitudinal (L)</li> <li>transversal (T)</li> <li>ântero-posterior (AP)</li> <li>volume (em ml)</li> </ul> </li> <li>- Conteúdo interno <ul style="list-style-type: none"> <li>sólido/predom. sólido</li> <li>misto</li> </ul> </li> <li>- Calcificação <ul style="list-style-type: none"> <li>presente</li> <li>ausente</li> </ul> </li> <li>- Halo periférico <ul style="list-style-type: none"> <li>presente</li> <li>ausente</li> </ul> </li> <li>- Localização <ul style="list-style-type: none"> <li>lobo direito</li> <li>lobo esquerdo</li> <li>istmo</li> </ul> </li> </ul> <p>Lobo direito:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>longitudinal (L)</li> <li>transversal (T)</li> <li>ântero-posterior (AP)</li> </ul> <p>Lobo esquerdo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>longitudinal (L)</li> <li>transversal (T)</li> <li>ântero-posterior (AP)</li> </ul> <p>Espessura do istmo</p> <p>Textura da glândula:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>homogênea</li> <li>heterogênea</li> </ul> <p>Outros nódulos (descrever as mesmas características do nódulo principal)</p>			